脑与学习科学新视野译丛

董　奇／主编　周加仙／副主编

人类行为、学习和脑发展：非典型发展

HUMAN BEHAVIOR, LEARNING, AND THE DEVELOPING BRAIN: ATYPICAL DEVELOPMENT

◎[美] 唐纳·科克　杰拉尔丁·道森　库尔特·W. 费希尔／主编

◎ 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室脑科学与教育应用研究中心／组织翻译

◎ 董选／主译

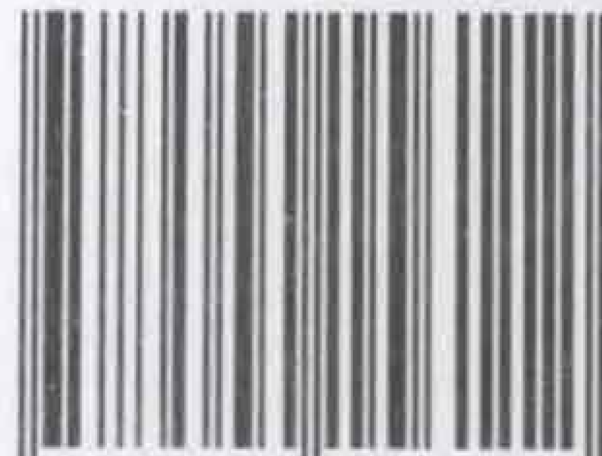
教育科学出版社

ESPH Educational Science Publishing House

HUMAN BEHAVIOR, LEARNING, AND THE DEVELOPING BRAIN:
ATYPICAL DEVELOPMENT

本书从多层面的分析视角对非典型人群的发展进行了较为深入的探讨，内容涉及分子和遗传基础、神经结构和功能、行为表征、社会文化因素和情境等各个层面的研究，着重阐述了阅读障碍、孤独症、注意缺陷障碍、威廉姆斯综合征等认知与精神疾病以及教育干预对策。这种多层面地将各种证据进行整合的研究方法对于全面深入地理解非典型发展，具有很高的理论与实践价值。本书的作者均有很深的学术造诣以及丰富的研究经验，这使得本书成为心理学、神经科学、神经病学、精神病学、特殊教育学等学科研究人员和临床医生的重要参考书。

定价：58.00元


ISBN 978-7-5041-5611-2
9 787504 156112 >

出 版 人：所广一
责任编辑：刘明堂
封面设计：徐丛巍

脑与学习

董 奇／主

人类行为、学习和脑发展：非典型发展

HUMAN BEHAVIOR, LEARNING, AND THE DEVELOPING BRAIN: ATYPICAL DEVELOPMENT

教育科学出版社
·北 京·

出 版 人　所广一
责任编辑　刘明堂
版式设计　贾艳凤
责任校对　贾静芳
责任印制　曲凤玲

图书在版编目（CIP）数据

人类行为、学习和脑发展：非典型发展/（美）科克，（美）道森，（美）费希尔主编；董选等译. —北京：教育科学出版社，2012. 12
（脑与学习科学新视野译丛/董奇，周加仙主编）
书名原文：Human Behavior，Learning，and the Developing Brain：Atypical Development
ISBN 978 - 7 - 5041 - 5611 - 2

Ⅰ. ①人…　Ⅱ. ①科…　②道…　③费…　④董…　Ⅲ. ①脑科学—研究　Ⅳ. ①R338. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2012）第 004098 号
北京市版权局著作权合同登记 图字：01 - 2008 - 2510 号

脑与学习科学新视野译丛
人类行为、学习和脑发展：非典型发展
RENLEI XINGWEI、XUEXI HE NAOFAZHAN：FEIDIANXING FAZHAN

出版发行	教育科学出版社		
社　址	北京·朝阳区安慧北里安园甲 9 号	**市场部电话**	010 - 64989009
邮　编	100101	**编辑部电话**	010 - 64989419
传　真	010 - 64891796	**网　址**	http://www.esph.com.cn
经　销	各地新华书店		
制　作	北京鑫华印前科技有限公司	**版　次**	2012 年 12 月第 1 版
印　刷	保定市中画美凯印刷有限公司	**印　次**	2012 年 12 月第 1 次印刷
开　本	169 毫米 × 239 毫米　16 开	**印　数**	1—3 000 册
印　张	24. 25	**插　页**	8
字　数	409 千	**定　价**	58. 00 元

如有印装质量问题，请到所购图书销售部门联系调换。

Original English Title：
Human Behavior，Learning，and the Developing Brain：Atypical Development
Edited by Donna Coch，Geraldine Dawson，Kurt W. Fischer

◉ [美] 唐纳 · 科克　杰拉尔丁 · 道森　库尔特 · W. 费希尔/主编

◉ 北京师范大学认知神经科学与学习
国家重点实验室脑科学与教育应用研究中心 / 组织翻译

◉ 董选/主译

译丛总序

人脑是世界上最复杂的物质系统，它所具有的学习功能是其他一切生物所无法比拟的。在人类学习的研究中，由于研究方法与手段的局限性，无论是古代东西方对学习的思辨，还是近现代流派纷呈的学习理论，都回避了对学习的器官——脑的探索，使学习的研究停留在外显的行为以及对内部心理机制的推测上。

随着脑科学的迅猛发展以及研究方法与工具的进步，人们日益重视脑、认知与学习之间的关系。学习科学研究者们将真实情境中的学习作为研究对象，运用科学的研究方法，来理解人类学习过程中的认知活动及其神经机制，探讨学习、认知与发展的过程与本质。学习作为人类极其复杂的现象，只有整合不同学科的视野才能对其有完整、科学的认识，因此学习科学是多学科、跨学科的研究领域。

最先用科学的方法来研究脑与学习关系的是诞生于20世纪50年代中期的认知科学。认知科学是研究人、动物和机器的智能本质与规律的科学，研究内容包括知觉、学习、记忆、推理、语言理解、知识获得、注意、情感等统称为意识的高级心理现象。认知科学从诞生之日起，就从多学科的视角来研究学习。到70年代，认知科学家开始研究人类是怎样解决问题的，关注数学、科学、阅读和写作等学校教育教学中涉及的重要问题。他们发现专家与新手采用不同的方式来解决各种学习领域中的问题，认为专家与新手的区别是理解学习的第一步，“学习就是新手变为专家的过程”①，追踪这一过程中的思维变化可以研究学习的产生。90年代以后，认知科学转变了脱离学习情境、关注静态

---

① Bruer，J. B. Schools For Thought：A Science of Learning in the Classroom［M］. Cambridge，Massachusetts：The MIT Press，1993：2.

知识的实验室研究方式，转而重视学习者的思维与求知过程。认知科学对表征、专家知识、问题解决和思维等的研究，成为学习科学的核心概念。经过20余年的发展，《学习科学杂志》于1991年创刊。2002年“国际学习科学协会”（The International Society of the Learning Sciences）成立。目前美国的西北大学、斯坦福大学等许多著名大学都设立了学习科学专业，从认知科学的角度来探究学生的学习。

在认知科学发展的同时，与此相关的另一门新兴学科也在形成之中。美国心理学家George Miller于20世纪70年代提出了“认知神经科学”一词，率先将脑科学和认知科学结合起来。到90年代“脑的十年”里，随着脑成像技术的发展以及Michael S. Gazzaniga、George Miller、Michael I. Posner等一批认知神经科学家卓有成效的研究，认知神经科学迅速发展起来。认知神经科学的研究任务在于阐明自我意识、思维想象和语言等人类认知活动的神经机制，研究脑是如何调用各层次上的组件，包括分子、细胞、脑组织区和全脑去实现自己的认知活动的①。教育与认知神经科学结合起来的研究已成为当前国际上备受关注的新兴研究领域。1999年经济合作与发展组织启动了“学习科学与脑研究”项目，目的是在教育研究人员、教育决策专家和脑科学研究人员之间建立起密切的合作关系，通过跨学科的合作研究来探明与学习有关的脑活动，从而更深入地理解个体生命历程中的学习过程。2003年11月“国际心智、脑与教育协会”成立，标志着科学界与教育界更加紧密地合作起来，共同研究人类学习与学习科学。

目前，许多国家的政府都采取了一系列重要措施，大力支持脑与学习科学的研究与应用工作，并将它提到了国家科技与教育发展的重要议程。新世纪伊始，美国国家科学基金会就积极酝酿筹办学习科学研究中心以及学习科学孵化中心。从2003年起，美国国家科学基金将投入约1亿美元，正式建立6个学习科学中心以及若干个学习科学孵化中心。这些学习科学中心分别从生物、认知、计算机、数学、物理、社会科学、工程以及教育等多种学科交叉的角度来研究学习，甚至还涉及机器学习、学习技术以及所有有关学习的数学分析与模型的研究。日本政府也非常重视脑科学与教育的研究，日本文部科学省于2003年元旦启动了庞大的“脑科学与教育”研究项目。2004年，欧洲启动了由8个不同国家的实验室共同合作的研究项目“计算技能与脑发展”项目，研究计算能力的脑机制，并将研究成果运用于数学教育。这些研究组织与机构

① Gazzaniga，M. S. 认知神经科学［M］. 沈政，等，译，上海：上海教育出版社，1998：1.

的创立表明，无论在北美洲、欧洲，还是亚洲，全方位、多层面的学习科学研究已经蓬勃地开展起来。

我国对学习的研究已有悠久的历史。在古代，人们把“学习”看做是包含“学”与“习”两个独立环节的过程。“学”是指人获得直接与间接经验的认识活动，兼有思的涵义；“习”是指巩固知识、技能等实践活动，兼有行的意思①。最早将“学”与“习”联系起来强调“学”与“习”之间内在联系的是孔子，他说：“学而时习之，不亦说（悦）乎”（《论语·学而》），又说：“学而不思则罔，思而不学则殆”（《论语·为政》），说明“学”是“习”的基础与前提，“习”是“学”的巩固与深化，在学习的过程中可以感受到愉悦的情绪体验，揭示了学习、练习、情绪、思维之间的关系。由此可见，我国古代把学习看做是学、思、习、行、情的总称，对学习的这种探讨已经触及了一个重要的科学研究问题：学习过程中认知、情绪、行为三者之间的统一关系。

20 世纪初期与中期，我国有一些学者出版了有关学习的论著，如杨贤江撰写的《学习法概论》（1923）、周冰原撰写的《学习观点与学习方法》（1950）等。经过多年的发展，20 世纪 70 年代末到 80 年代初，开始形成了学习学的理论与实践研究，并出版了大量的专著，学习学的研究在全国展开。1987 年 6 月，在南京召开的“全国第一届学习科学讨论暨讲习班”成为学习学研究历史上的一次重要会议。此后，全国学习学专业机构纷纷成立，并多次举办了全国性的学习学会议。学习学的理论与实践研究也有了新的进展。但是，目前学习学的研究仍然停留于行为研究与思辨层面，关注较多的是学生的学习心理研究、学习规律的观察与总结、学习经验的交流、学习方法的指导等方面，而对脑与学习的关系则探讨较少。

20 世纪 90 年代中后期，在当时国务院科技领导小组、国家科技部、教育部、自然科学基金委的支持下，我国开始重视脑科学与教育的研究，并多次举行专题研讨会。以脑科学研究为基础的学习科学才逐渐受到关注，并成立了专门的研究机构。2000 年，教育部在北京师范大学建立了认知科学与学习教育部重点实验室；2002 年，韦钰院士在东南大学发起成立了学习科学中心；2005 年，国家科技部在北京师范大学成立了认知科学与学习国家重点实验室；关注大脑学习功能与生理机制的学习科学研究受到了重视。

---

① 桑新民. 学习究竟是什么？——多学科视野中的学习研究论纲［J］. 开放教育研究，11（1）：8－9.

北京师范大学“认知神经科学与学习”国家重点实验室的主要目标是研究人类学习的脑机制，并将研究成果运用于学校的教育教学与学生的心理健康发展之中。我们从认知科学、认知神经科学的角度，围绕“学习与脑可塑性”这一核心问题，研究学习的一般机制和特殊规律，已经在认知能力的发展与促进，社会认知、行为的心理与神经机制，认知障碍，英语、汉语以及汉英双语表征的神经机制与学习方面取得许多研究进展和突破。我本人也主持了国家攀登项目、国家杰出青年基金项目、科技部重点国际合作项目、教育部人文社科重大项目等重要课题，组织北京师范大学和国内外有关专家从多学科角度进行联合攻关，在脑与学习科学的研究方面取得了许多有价值的成果。

近年来，在各国的重视下，脑科学已经开始运用于教育，其取得的初步成果和出现的问题，对我国开展该方面的工作均有重要参考、借鉴意义。为此，我们决定组织翻译“脑与学习科学新视野”译丛，根据我国学习科学研究与学校教育的需要，选择国际学习科学研究中最权威、最重要的研究成果介绍给教育科学工作者、决策者与实践者，尤其是有志于从事脑与学习科学研究的工作者。译丛中的书籍分别从脑与认知科学的角度来阐明学习科学。有些书籍是不同国际组织召集国际上资深科学家研讨而成；有些书籍勾勒出脑与学习科学的具体研究框架；有些书籍让大家了解脑与学习科学的最新研究进展。本译丛最大的一个特点在于，其作者均为脑与学习科学研究领域的国际著名专家或者相关国际研究组织，这些书籍也都由国际知名出版社出版发行。原书作者们的许多见解有助于我们更好地把握国际脑与学习科学发展的趋势与存在的争论，有助于促进我国脑与学习科学的研究工作。

值此译丛出版之际，我要对译丛中各著作的原作者和出版社表示谢意；我还要感谢教育科学出版社同志细致、耐心的工作；感谢参与本译丛翻译的老师和研究生们所付出的辛勤劳动。同时，我还要借此机会感谢国务院科技领导小组、国家科技部、教育部、自然科学基金委长期以来对脑与认知神经科学方面基础研究和应用研究的大力支持。

我希望本套译丛将对我国脑与学习科学的研究以及学习科学研究人员的培养有积极的启示与帮助；我也希望本套译丛将对我国的教育决策、教育研究范式的改革、课程与教学设计带来有益的启示。

董　奇
2009 年 6 月 26 日
于北京师范大学

主编简介

Donna Coch，教育学博士，达特茅斯大学教育系副教授。她在哈佛大学教育学院获得博士学位，在俄勒冈大学完成博士后研究。Coch 博士使用非侵入性脑电记录技术，研究儿童在阅读学习过程中脑的发展情况，特别关注音韵和字形的加工。她研究和教学的一个目的是在发展认知神经科学和教育学之间建立有意义的联系。

Geraldine Dawson，哲学博士，华盛顿大学心理学教授。她同时也是自闭症中心的主任。Dawson 博士是研究自闭症和经验对早期脑发展影响的一位非常出色的科学家和临床医生。她在自闭症的早期诊断和脑功能以及精神病理学上早期的生物学危险因素方面的先驱性研究得到了国际认可。Dawson 博士就自闭症这一主题已发表了超过 125 篇的科学论文和著作章节。她编辑或撰写了许多专著，如 *Autism: Nature, Diagnosis, and Treatment*（1989），*Human Behavior and the Developing Brain*（1994），*A Parent's Guide to Asperger Syndrome and High-Functioning Autism: How to Meet the Challenges and Help Your Child Thrive*（2002）（以上都由 Guilford 出版社出版）。Dawson 博士在自闭症和精神病理学上的研究长期受到美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）的资助。

Kurt W. Fischer，哲学博士，哈佛大学教育学院教育和人类发展专业的 Charles Bigelow 教授，心智、脑和教育计划（Program in Mind, Brain, and Education）的创建人和主任。他研究从出生到成人的认知和情绪发展，综合分析学习和发展路径不同的人群之间的共性。Fischer 博士主要研究学生学习和问题解决、脑发展、人际关系中自我的概念、文化对社会认知发展的影响、阅读技能、情绪和儿童虐待。Fischer 博士的研究成果之一是测量不同领域学习、教育和课程的量表，该量表已经在儿科学和中小学教育中被用于对关键方面进

行评估和调整。他著有多部专著，并发表过200余篇论文。Fischer博士是国际上将生物学、认知科学和教育联系起来进行研究的先驱者，同时他也是国际心智、脑和教育（Mind，Brain，and Education）学会的首任主席，并且是该学会刊物*Mind*，*Brain*，*and Education*的主编。

主要撰稿人

Emma K. Adam，哲学博士，从事人类发育和社会政策项目研究，任职于美国伊利诺伊州埃文斯顿市西北大学教育和社会政策学院。她主要研究日常生活中的一些因素，如工作、学校、家庭关系等如何影响病人以及病人孩子的压力、健康和幸福水平，同时关注压力是如何影响儿童的行为、认知和情绪发展的。

Catherine C. Ayoub，教育博士，从事风险和保护项目研究，任职于美国马萨诸塞州剑桥市哈佛教育研究生院、美国马萨诸塞州波士顿市哈佛医学院精神病学系。她是心理师和护士，主要研究童年心理创伤的影响，并从事建立和评估教育、心理和司法场所的保护和干预系统。

Theodore P. Beauchaine，哲学博士，任职于美国华盛顿州西雅图市华盛顿大学心理系。其主要研究领域为精神病理学的自律和中央神经系统，抑制、抑制不能与情绪失调的生物行为模式，高级研究方法和数学分类学。

Francine M. Benes，医学、哲学博士，从事结构和分子神经科学项目研究，任职于美国马萨诸塞州贝尔蒙市迈克林医院、美国马萨诸塞州波士顿市哈佛医学院神经科学项目和精神病学系。她的研究项目使用神经解剖学、电生理学、分子学和细胞学等综合的手段，调查正常和不正常发展中边缘叶皮质环路，特别是γ－r氨基丁酸和谷氨酸盐系统。

Raphael Bernier，文学硕士，主要从事美国华盛顿州西雅图市华盛顿大学儿童临床心理项目。目前其主要研究领域是有关自闭症的社会功能损伤的神经科学。

Elizabeth，J. Carter，文学硕士，任职于美国北卡罗来纳州达拉谟市杜克大学心理和脑科学部。她的研究方向是使用神经影像学方法检测社会知觉能力内在的神经结构的发展变化，特别是在自闭症中的表现。

Geraldine Dawson，哲学博士（见“主编简介”）。

Stanislas Dehaene，哲学博士，任职于法国国家卫生及医学研究院（INSERM）认知神经影像小组，法国奥塞市原子能机构 Frédéric Joliot 医学中心。他主要研究人类认知功能（如阅读、计算和语言）的神经基础，特别是下意识和无意识加工。

Lisa M. Gatzke-Kopp，哲学博士，任职于美国华盛顿州西雅图市华盛顿大学心理系。其主要研究领域是外化性障碍的神经生物学基础和对中枢神经系统发育的影响。

Usha Goswami，哲学博士，任职于英国剑桥市剑桥大学教育神经科学中心和教育学院。其研究主要包括不同语言间音韵学和阅读之间的关系，涉及听觉短时加工的参考，阅读获得的音律和类比，阅读障碍和耳聋患儿阅读的音律加工。

Elena L. Grigorenko，哲学博士，任职于美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学儿童学习中心和 PACE 中心、俄罗斯莫斯科市莫斯科州立大学心理系。其主要研究基因和环境危险因素对发展和阅读障碍患儿的影响，Grigorenko 博士特别感兴趣的是对语言和数学障碍、自闭症、暴力犯罪环境中的幼儿的危险因素的研究。

Megan R. Gunnar，哲学博士，任职于美国明尼苏达州明尼阿波利斯市明尼苏达大学教育和人类发展学院、儿童发育研究所。她的研究主要关注幼儿早期调节对压力事件的心理反应的情绪过程和社会过程。

Bonnie Klimes-Dougan，哲学博士，任职于美国明尼苏达州明尼阿波利斯市明尼苏达大学精神病学系。Dougan 博士以抑郁症患儿和那些有抑郁和自杀症状的患者为研究对象，主要研究压力反应系统中的障碍是如何造成个体罹患抑郁症的。

Frederique Liegeois，哲学博士，任职于英国伦敦大奥蒙德街（Great Ormond Street）儿童医院儿童健康研究所、英国伦敦大学发展认知神经科学小组。她的研究和临床工作主要是对急性脑损伤和疾病造成的语言和行为—言语障碍进行诊断和神经康复。

Dennis L. Molfese，哲学博士，任职于美国肯塔基州路易斯维尔市路易斯维尔大学心理学与脑科学部。主要研究领域包括：脑、语言和认知加工的发展变化；从婴儿时期预测认知和语言技能；在婴儿期和幼儿早期对学习和干扰策略进行电生理测量；成人后头部损伤的认知功能；语言和认知功能偏侧化的内在因素。

Peter J. Molfese，理学学士，任职于美国肯塔基州路易斯维尔市路易斯维

尔大学心理学与脑科学部。其研究主要领域是语言、学习、人类—计算机交互性、神经分析和源定位。

Victoria J. Molfese，哲学博士，任职于美国肯塔基州路易斯维尔市路易斯维尔大学儿童早期研究中心。她的主要研究领域包括影响智力和学龄前成绩测试表现的因素、发育延迟的预测、学龄前儿童早期阅读能力的预测。

Angela Morgan，哲学博士，任职于英国伦敦大奥蒙德街儿童医院儿童健康研究所、英国伦敦大学发展认知神经科学小组。她的研究和临床工作主要集中在使用客观的技术来改善儿童发展性的或获得性的运动—言语损伤障碍的诊断。

Charles A. Nelson，哲学博士，任职于美国马萨诸塞州波士顿市哈佛医学院认知神经科学实验室和波士顿儿童医院发展医学中心。其主要研究领域包括早期经历对脑和行为发展的影响，特别感兴趣的是记忆的发展、面孔和物体识别的发展。

Kevin A. Pelphrey，哲学博士，任职于美国北卡罗来纳州达拉谟市杜克大学心理和脑科学部。其研究主要集中于对正常儿童和自闭症儿童的负责社会、认知和情感信息的神经结构的发展，以及人脑对社会知觉的功能性组织。

Gabrielle Rappolt-Schlichtmann，教育学硕士，任职于美国马萨诸塞州剑桥市哈佛教育学研究生院人类发展和心理学系。其主要研究领域为压力、脑发展和社会系统的关系。

Daniela Plesa Skwerer，哲学博士，任职于美国马萨诸塞州波士顿市波士顿大学发展认知神经科学实验室、解剖和神经生物学系。研究主要集中于发展性疾病患者的社会理解。

Helen Tager-Flusberg，哲学博士，任职于美国马萨诸塞州波士顿市波士顿大学医学院解剖和神经生物学系发展认知神经科学实验室。主要研究发展性疾病的患儿，包括威廉姆斯综合征（Williams syndrome）、特殊的语言受损、唐氏综合征（Down syndrome）、自闭症和基因之间的联系、脑病理，以及这些人群中的认知和语言受损。

Faraneh Vargha-Khadem，哲学博士，任职于英国伦敦大奥蒙德街儿童医院儿童健康研究所发展认知神经科学小组。她的研究和临床工作主要集中于认识脑损伤儿童的认知和行为缺陷以及内在的神经病理学联系，并致力于发现特殊神经系统发生的新理论。

Anna J. Wilson，哲学博士，任职于法国国家卫生及医学研究院 U562 单元。其主要研究领域包括阅读障碍、认知心理学研究的教育方法，目前正从事一项针对计算障碍患者试康复的软件的开发和测试项目。

前　言

发展认知神经科学和发展精神病理学是脑科学、认知科学及行为科学等多个关于人类发展的学科相互交叉的、新兴的研究领域。在这两个研究领域内，人们主要针对典型及非典型人群的脑和行为间的关系展开科学实验。实验的一大特点就是研究人员在各个层面对脑进行科学分析，包括分子和遗传基础、神经结构和功能、行为表征、社会文化因素和情境等各个层面。因此，研究人员在进行此类实验时就必然要运用各种方法和手段，比如遗传标记、脑成像技术（如功能磁共振成像扫描）及课堂表现评估，等等。

本书（请参见本书的姊妹篇《人类行为、学习和脑发展：典型发展》）共包括十三章，每一章都运用跨学科的研究方法来探讨非典型发展的各种问题。多层面的科学分析和多角度的分析手段是贯穿全书的两大特色，这两大特色强调了我们在研究非典型发展时，应该运用多元化的研究方法将各种证据进行综合，这将具有很高的科研价值。总之，全书充分表明，通过多元化的研究方法，我们定能深入、全面地理解非典型发展特定路径的优缺点。

通过本书，读者不仅能领会非典型发展的动态性，同时通过多重视角，读者还会认识到：正因为非典型发展的病因十分复杂，我们必须利用跨学科的、多元化的方法对非典型发展进行诊断和纠正。读者的这种认知不仅具有科学意义，还具有现实教育意义。随着对非典型发展的认知不断深入，我们就能更好地对其进行预测，及早诊断并有效地进行干预治疗。同时，这种认识的深入也有助于学校师生更好地展开教学。

我们对非典型发展的认识也是动态的，这是本书的另一大特色。虽然各章探讨的很多非典型发展问题错综复杂，尚待进一步研究，但是现有的实验数据和理论已经为我们提供了广阔的知识平台，加深了我们对各类发展人群的理解。通过对非典型人群的研究所得出的科学数据、临床经验、教育启示以及理论结论都有助于我们更全面、积极地理解人类发展，这一点在全书的每一章节都得以体现。以下将对各章进行概述。

本书的第一章，作者 Charles A. Nelson 向我们介绍了用于非典型发展的研究和理解的发展认知神经科学模型。作者以糖尿病母亲所生的婴儿为例证进行研究，利用了有代表性的纵向数据，对比了典型与非典型发展人群的各种针对性的参数，整合了生物学研究法与行为学研究法，向我们说明在研究非典型发展的各种机制时，必须综合各种实验证据，在理论和数据的指导下，进行跨学科的研究。对于当前展开的糖尿病母亲所生的婴儿和儿童的记忆发展研究，Nelson 也作了述评。同时他列举了事件相关脑电位（event related potential，ERP）数据，说明糖尿病母亲所生的婴儿和儿童在（对声音、面孔、物体及时间序列的）识别及延迟记忆方面存在缺陷，这种缺陷可能与出生前的海马发育有关。有趣的是，标准行为测试无法区分糖尿病母亲所生的婴儿与对照组婴儿之间的差异，这提示神经学检查可能获得一些行为学并不敏感的细微差异。作者所描述的研究项目也清楚地表明：神经影像技术有助于我们研究与特定认知功能和行为相关的脑回路的发展。

第二章、第三章都涉及了自闭症，而自闭症或许是最为复杂的发展性障碍。第二章中，作者 Geraldine Dawson 和 Raphael Bernier 用发展性的观点对自闭症的社会性损伤进行了探讨。首先，他们综述了自闭症患儿缺失的五种社会功能，分别是：社会性趋向、对他人情感的关注、联合注意、模仿以及面孔处理。其次，根据社会性动机假说，作者介绍了正常社会脑通路的发展在自闭症中如何受损。该假说的核心是多巴胺反馈系统中催产素和加压素的作用，尤其是就社会性刺激和互动的情感标识而言。根据这一假说，作者还提到了早期干预的重要性。最后，作者概述了自闭症的遗传学基础的证据，并将这些证据与早期干预联系起来。

第三章中，作者 Kevin A. Pelphrey 和 Elizabeth J. Carter 深入探究了自闭症中社会性缺陷的脑机制。自闭症谱系疾病具有特定的社会性损伤，最近研究人员在对这类损伤的神经机制的研究中取得了突破，即将揭示这些神经机制的功能。本章中作者对这些研究作了概述。其次，作者综合了对动物、典型发展儿童和成人、自闭症患者的研究发现，确认杏仁核、颞上沟和梭状回与自闭症的

社会性缺陷有密切联系。考虑到这三个脑区间的相互联系及自闭症各种症状的异质性，作者认为自闭症谱系疾病中的社会性缺陷可能存在复杂病因机制，需要对其进行区分就必须结合行为学研究方法和功能神经影像技术。

第四章所涉及的威廉姆斯综合征是一种罕见的遗传性神经发展障碍。本章作者 Helen Tager-Flusberg 和 Daniela Plesa Skwerer 介绍了对威廉姆斯综合征的研究成果，这些研究主要针对该病患者的视觉空间认知和社交认知开展，分为实验性研究、发展性研究以及脑成像研究。早期的观点认为，威廉姆斯综合征患者的视觉空间认知严重受损，其社交认知则相对完好，但是本章中，根据设计精巧的实验任务以及对相关神经认知系统严密的概念表述，作者更为详细地指出了威廉姆斯综合征患者受损的功能和完好的功能。实际上，他们认为威廉姆斯综合征较为明确的基因学基础，可以作为对其他神经认知结构的发展和组织进行精细分析的一个模型。本章的内容提示我们，有望利用对非典型发展人群的研究发现来加深对人类发展的科学理解。

第五章至第八章涉及了语言、阅读的非典型发展。在第五章中，Elena L. Grigorenko 对发展性阅读障碍进行了明确的定义，并且对发展性阅读障碍的遗传学基础及引起阅读困难的环境因素也进行了深入探讨。本章所列的四个研究模型（此外还有很多研究模型），探讨了发展性阅读障碍中基因缺陷、脑网络及认知过程之间复杂的动态关系。该章最后讨论了阅读障碍对教育的启示意义：由于环境因素也会像生物学因素一样影响着人的阅读发展，因此良好的教育环境将是阅读障碍的保护性因素，是对非典型阅读发展儿童进行干预治疗的最佳方法。

Usha Goswami 在第六章进一步探讨了不同文化背景下发展性阅读障碍中具体的语言和阅读发展情况。她认为发展性阅读障碍与语音意识缺陷（即对语音结构和声音不敏感）有关。根据心理语言学粒度结构理论，我们认为不同语言中语音意识的形成和发展是共性的，但是每种语言的“形音对应”又有其特异性。在形音不一致的语言（如英语）中，我们往往是根据被试者完成语音意识任务的准确率来判断其是否伴有发展性阅读障碍；而在形音较为一致的语言（如意大利语）中，我们往往是根据被试者完成实验任务的速度及拼写情况来判断其是否伴有发展性阅读障碍。在 Goswami 看来，由于发展性阅读障碍往往是由语音意识缺陷引起的，所以我们有必要对该缺陷的生物学基础——脑——展开进一步的研究。

第七章依旧涉及了语言和阅读发展，本章分为两部分。第一部分中，作者 Frederique Liegeois，Angela Morgan 和 Faraneh Vargha-Khadem 主要介绍了肯尼

亚的一个家族，该家族的成员患有严重的言语和语言障碍，被称为慢性发展性言语和口面部失用症（developmental verbal and orofacial dyspraxia，DVOFD），并被定位于 FOXP2 基因。该家族的患病成员的诸多行为与发展性言语失用症（developmental verbal dyspraxia，DVD）或特定言语损伤患儿的行为相似。但是，作者指出，就目前的研究水平，我们还无法区别诊断 DVOFD 和 DVD。第二部分中，作者试图将上述家族患病成员的行为表型和基因型与神经机制联系起来。作者介绍了功能神经影像研究，研究结果说明脑的运动区及语言区都出现异常。Liegeois 及其同事的结论是：清晰流畅的言语是由多个感觉系统和认知系统间复杂的动态交互作用产生的，而今后我们应该对产生言语的各组分进行分解研究。

第八章是探讨非典型语言和阅读发展的最后一章。本章作者 Dennis L. Molfese，Victoria J. Molfese 和 Peter J. Molfese 主要介绍了言语的早期发展，并列举了有力的证据，说明婴儿期及童年早期的 ERPs 记录可以预测今后的语言和阅读能力发展。作者对他们所作的开创性研究进行了总结，同时也介绍了其他研究人员的纵向性研究，这些研究都说明了婴儿对语声的 ERP 反应与其学龄前阶段和学龄阶段在标准化语言、阅读测试中的表现相关。这些研究结果充分说明了言语感知能力在语言及阅读发展过程中起了关键作用，也说明我们可以整合脑—行为研究方法对语言障碍及语言能力缺陷进行早期诊断、干预和治疗。在结论部分，作者推测这种综合研究方法不仅能缓解言语能力障碍，而且有可能彻底消除这些障碍。

在讨论完语言和阅读后，Anna J. Wilson 和 Stanislas Dehaene 在第九章对发展性计算障碍的行为学及生物学证据进行了探讨。他们认为发展性计算障碍是由核心数感缺陷引起的。他们综合了现有的发展性计算障碍研究和关于正常成年人的数学认知功能定位、失算症病因及数字认知发展的研究，认为发展性计算障碍可能存在几个亚型。他们强调了脑与行为之间的关系，建议对其进行后续研究。此外，他们还介绍了自己设计的计算障碍治疗软件，认为只有进行科学和教育的跨学科研究，才能更好地认识数学方面的障碍。

在第十章，Lisa M. Gatzke-Kopp 和 Theodore P. Beauchaine 转移了讨论的重点，他们通过列举实验证据，探讨了发展性冲动障碍的脑额叶多巴胺能缺陷。作者特别指出：注意缺陷/多动障碍（attention deficit/hyperactivity disorder，ADHD）和品行障碍（conduct disorder，CD）都伴有黑质纹状体系统、中脑皮质（认知）系统、中脑边缘（动机）系统缺陷。关于多巴胺系统的活动过多或过少，我们尚不清楚其内在机制，但是我们知道这三个系统间存在功能性互

联，且每个系统都引发了 ADHD 的不同症状。作者认为正是这种复杂的病理机制导致了 ADHD 患者多种多样的病症，这就需要我们综合行为学和神经生物学研究方法对 ADHD 进行诊断。

在第十一章，Emma K. Adam，Bonnie Klimes-Dougan 和 Megan R. Gunnar 一起探讨了社会性因素在人类应激反应中对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）的调节作用。他们提到了不同社会经历（如机构抚养、母亲抑郁、受虐、被忽视及日常人际交往）对婴幼儿及青少年 HPA 轴的影响作用。接着，他们着重指出社会应激、HPA 轴功能和内化性及外化性心理病理症状之间存在的密切联系，并且将此联系延伸至脑、行为和环境三者关系的探讨中。最后，他们讨论了该研究给教育带来的启示意义。

第十二章中，作者 Catherine C. Ayoub 和 Gabrielle Rappolt-Schlichtmann 探讨了受虐儿童的脑及行为发展。作者认为受虐儿童的行为具有高度的复杂性和对环境的适应性。但是，脱离了受虐环境，这些儿童的行为却往往表现为不适应性。受虐儿童的脑发展并未简单地发生延迟，而是在创伤经历的作用下变为了非典型的发展路径。作者认为，我们首先要了解虐待及忽视行为对神经生物系统可塑性产生的影响，这样我们就能从短期和长远两个角度，理解受虐儿童更容易受到何种伤害，以便设计各种干预方案。作者的结论是：就受虐儿童而言，其行为和生理既是适应性的也是非适应性的；我们只有调查发展系统各组分间的关系才能全面理解受虐儿童。

最后一章中，Francine M. Benes 重申了前面章节的重点并对全书进行总结。作者介绍了负责情绪与思维整合的脑系统——皮质边缘系统的系统发生和个体发育。作者着重介绍了海马结构和新皮质的内在构造，详尽地分析了这些结构的进化及成熟过程，深入探讨了人类复杂情感行为和认知行为的基础，这些都为作者对假说展开讨论奠定了基础。作者假定青少年发育期的成熟变化有可能“触发”心理疾病表型，并以精神分裂症为例进行论证。有趣的是，青少年时期皮质边缘系统的成熟变化与典型、非典型行为发展都有联系，可以作为正常发展和非正常发展之间的明确界线。

目　录

第一章

非典型发展研究的发展认知神经科学方法

——一种包括了糖尿病母亲所生婴儿的模式系统

Charles A. Nelson

我在早年的一篇文章中（Dawson & Fischer，1994）集中阐述了脑电活动记录的应用——尤其是研究记忆发展的脑机制时，采用事件相关电位（event-related potentials，ERPs）技术进行研究。在接下来的十年里，我和同事继续探讨典型婴儿和儿童的发展，并且将我们的研究重点延伸到记忆障碍易感婴儿和儿童。我们关注这类人群出于以下两个原因：第一，非典型发展研究可以给典型发展研究带来启示。在这一方面，我们研究那些神经系统已出现紊乱的儿童，以此希望对神经系统在典型记忆发展过程中的情况能有新的了解；第二，我们认为研究已经相对成熟，可以将研究延伸到各种临床人群中去。而且，改进后的诊断影像具有更高的神经特异性，有利于更早更好地诊断从而改进治疗，因此有着广泛的前景。

本章的主要内容如下，首先我简要地介绍 ERPs 技术和正常发展人群的 ERPs 记录，之后我将讨论非典型发展人群研究的优点和局限性，同时与一百多年来神经心理学经典的损伤研究方法做一对比。在本章的最后一部分，我将回顾我和同事近十年来从事的一个研究项目，该项目主要研究记忆障碍易感儿童——糖尿病母亲所生的婴儿。

什么是事件相关电位？

我们的研究团队已经广泛地讨论了 ERPs 在认知发展研究中的应用（见 DeBoer，Scott，Nelson，2004；Nelson，Monk，2001），因此我相对简要地介绍一下 ERPs 技术。ERPs 即大量神经元产生并传导到头皮表面的电活动的总和。这一活动可以用放置在头皮表面的电极来记录。图 1 －1 说明了多年来我们记录 ERPs 的各种方法。

人们普遍认为 ERPs 就是椎体细胞神经元的活动，并且这些神经元的排列方向必须使我们能够在头皮表面记录到其放电活动（如果方向“错误”，这些神经元产生的电流就无法被检测到）。这里，其局限性值得一提。首先，就理论上而言，不包含椎体细胞的神经组织和神经回路（如杏仁核）不会产生 ERPs 形式的电流。其次，ERPs 是由传导至头皮表面的大量神经元活动产生的，所以 ERPs 的空间分辨率受到了限制；即便使用高密度排列采样（见图 1 －1最右侧所示），我们假定的空间分辨率也只有大约 1 厘米（远低于功能磁共振成像获得的空间分辨率）。当然，如果采用低密度排列采样，分辨率会更低。

尽管 ERPs 的空间分辨率相对较低，但是相比其他神经影像技术，它的很多优点却是显而易见的。首先，ERPs 具有十分精密的时间分辨率，达到毫秒级，可与脑磁图（Magnetoencephalography，MEG）相媲美，在这一点上远胜于功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging，fMRI）。其次，ERPs 是一种无创性检查，不会涉及机构性审查委员会（institutional review boards，IRBs）的安全问题，ERPs 不依赖运动或言语反应，我们无须改变方法就可将它运用于人类的整个生命周期。最后，尽管功能磁共振成像对许多认知功能的功能神经解剖学研究产生了深远的影响，但是 5—7 岁前的儿童无法或较难接受这种检查。此外，功能磁共振成像费用很高。在大多数机构中，被试者进行一次功能磁共振扫描至少需花费 500 美元，而磁共振设备通常需要 300 万美元左右。相比之下，即便是高密度排列的 ERPs 系统也只要 10 万美元左右，并且一旦购买了电极和补充电极，单个被试的花费是非常低廉的。



图 1-1　从左向右依次为：佩戴 64 导传感器网帽的婴儿；佩戴 32 导电极帽的婴儿；使用了胶粘泡沫和束发带，头部安置了 12 个电极的婴儿；特护婴儿室内佩戴一次性电极的新生儿；佩戴 128 导传感器网帽的 10 岁儿童。

ERPs 如何用于认知发展研究

我们实验室特别关注利用 ERPs 来研究认知发育的各种方法，读者可以查阅一些最近的文献（如 DeBoer et al.，2004；Nelson & Monk，2001）。简而言之，我们最关注的认知功能包括记忆、面孔和物体加工、注意、工作记忆、言语与语言加工等。尽管我们的研究对象主要是典型发展的婴儿和儿童，但是现在很多实验室越来越关注各种非典型人群，如自闭症儿童（Dawson，Webb，Carver，Panagiotides，McPartland，2004）、语言学习障碍儿童（Kraus，2001）、新生儿重症监护病房（neonatal intensive care unit，NICU）的“出院者”（graduates）（deRegnier，Georgirff，& Nelson，1997）、注意缺陷障碍儿童（Klorman et al.，2002）、受过忽略或虐待的儿童（Pollak，Klorman，Thatcher，Cicchetti，2001）、幼年时由公共机构抚养的儿童（Parker，Nelson，Bucharest Early Intervention Project Core Group，2005a，2005b）。

实际上，上述研究的对象都是婴儿或学龄儿童。尽管目前一些实验室正开展对青少年的研究，但是相关的报道还非常少（如 Davis，Segalowitz & Gavin，2004）。

在经典的认知范式中，研究人员会向被试呈现一连串有时间间隔的视觉或听觉刺激，并记录他们的 ERPs。我们也可能同时记录他们的行为数据（如反应时间）。具体刺激数目视被试的年龄而定，少则四五十，多则达数百。通常一个实验的时间一般为 5—15 分钟。如果我们能够连续地采集数据（如脑电图记录），就能够对这些数据进行减采样处理而得到波段和刺激；在很多情况下，我们无法连续地采集数据，那么必须在实验一开始就构建好刺激。通过严格地去除或纠正伪差（如眼球运动），我们对每个被试的数据

根据刺激类型进行总平均，然后对一组被试的数据进行再平均以检测整组被试共有的成分。

以往常规的数据分析方法一般是检测个体成分的波幅、潜伏期和头皮分布地形图。如果采集脑电数据的电极分布足够密集，则可进行更为复杂的分析，如独立组分分析和源分析（Johnson et al.，2001）。

非典型人群研究的优点和局限性

我们考虑到研究非典型发展人群的利弊，主要有以下两方面的原因：首先可以深入观察各种临床现象本身，其次还可以通过非典型发展的研究为典型发展的研究带来启示。以下我将详细阐述。

为临床人群而研究临床人群

利用ERPs来揭示非典型发展的病理生理学，是研究临床人群的主要原因。Dawson和同事在自闭症方面的研究就是一个例子，他们的研究表明自闭症儿童处理面孔刺激时产生的ERPs与正常对照相比有明显差异，而处理物体刺激时，两组被试的事件相关电位结果相似（Dawson et al.，2002）。这一研究结论为面孔加工障碍的脑机制提供了重要信息，若只研究行为学结果则无法实现这一点。同样的，Pollak和同事的研究表明：受过忽略或虐待的儿童与在正常环境中成长的儿童相比，接受抽象脸部表情刺激后的ERPs时亦是不相同的（Pollak et al.，2001）。我们（Parker et al.，2005a，2005b）发现有机构收养史的儿童与生活在社区的儿童相比，面部表情诱发的ERPs有所差异。所有这些研究的目的是为了说明特定认知功能的神经病理生理学机制。

研究临床人群能更好地了解正常发展

以下我详细叙述的研究很具有代表性。因为我对正常记忆发展的神经结构特别感兴趣，所以我主要研究了伴有脑记忆结构及回路损伤的儿童。为此，我采用会聚操作（converging operations）的形式。譬如，我假设海马体在一些识别记忆中起关键作用，而一些特定的事件相关电位成分能反映这种识别记忆，那么海马体受损的儿童在该成分上就会出现异常。接下来我将集中研究一类特

殊人群，目的在于更好地认识正常发展儿童，同时加深我们对其神经病理生理学的认识。

模式系统：糖尿病母亲所生的婴儿

下面我将首先陈述对糖尿病母亲所生的婴儿（infants of diabetic mothers，IDMs）研究的理论基础，然后回顾到目前为止我们的事件相关电位研究发现。

研究背景

妊娠期糖尿病的胎儿代谢环境常具有一些对脑发展构成显著威胁的因素，包括慢性缺氧（chronic hypoxia）、缺铁（iron deficiency）、间歇代谢性酸中毒（intermittent metabolic acidosis）以及高血糖或低血糖（Georgieff et al.，1990；Petry et al.，1992；Widness，1989）。所有这些威胁因素都是由于孕妇在妊娠晚期没有很好地控制血糖引起的（Georgieff et al.，1990）。

母亲的高血糖（即血液含糖量过高）会导致胎儿高血糖及反应性高胰岛素血症（reactive fetal hyperinsulinemia，即胎儿血液中含有过多的胰岛素）。后两个危险因素可以单独地（Milley，Papacostas，& Tabata，1986；Stonestreet，Golstein，Oh，& Widness，1989）和协同地（Widness et al.，1981）提高胎儿的耗氧量，使其超过胎盘的携氧量，由此导致胎儿普遍慢性缺氧（即缺氧，见 Milley et al.，1986；Stonestreet et al.，1989；Widness et al.，1981）。这一点可以从胎儿的血清促红细胞生成素浓度及胎儿血红蛋白浓度的增加上得以证实（Georgieff et al.，1990；Widness et al.，1981）。慢性缺氧对脑发展构成了巨大威胁，尤其是那些对缺氧敏感的回路（如海马体）所受的影响更大（Nelson & Silverstein，1994）。在胎儿晚期及婴儿早期这些不同区域的敏感性可能与高代谢率有关。区域性脑敏感性与代谢性障碍在围产期常同时出现，这一点对我们认识海马体的作用至关重要。

继发于慢性母源性高血糖的胎儿高胰岛素血症，能刺激胰岛细胞并增加间歇性低血糖发病率。当母亲的血糖出现突然波动时，胎儿受到的威胁就更大。比方说，如果母亲血糖过高，胎儿就会分泌出适量的胰岛素来对母亲的高血糖作出反应。此时若母亲接受外源性的胰岛素治疗，她的血糖会迅速下降，从而切断向胎儿的血糖供应，降低了胎儿的血糖浓度，这样胎儿将受由自身分泌的高胰岛素血症的危害，由此造成的胎儿低血糖就会对海马体的发育造成巨大损

害（Barks，Sun，Malinak，& Silverstein，1995）。

胎儿脑慢性缺铁将进一步损害神经系统。早期缺铁会影响多种脑功能发展，包括髓鞘形成（Connor & Menzies，1996；Roncagliolo，Garrdio，Walter，Peirano，& Lozoff，1998）、单胺类神经递质代谢（Nelson，Erikson，Piner，& Beard，1997）和氧化代谢（de Ungria et al.，2000；Rao et al.，1999）。胎儿脑中的这些效应存在区域性差异，例如，海马体主要受能量代谢的影响（de Ungria et al.，2000），而纹状体主要受多巴胺能的影响（Georgieff，Petry，Mills，McKay，& Wobken，1997）。

如果海马区域的代谢率降低40%，将导致围产期小鼠的海马CA1区域在N－甲基－D－天冬氨酸（NMDA）亚基生成中发生显著的树突截断和改变。

这些结构改变将持续到铁水平恢复后的一段时间。此外，对发育中的幼鼠进行高场强（9.4 Tesla）磁共振（MR）波谱研究后，我们发现其在静息态海马体中的谷氨酸盐浓度明显增加。更令人惊讶的是，这些结构性改变在缺氧情况下更为明显，而缺氧是糖尿病母亲所孕育胎儿的一种普遍现象。糖尿病母亲所孕育胎儿缺铁的原因是母亲胎盘由于运铁蛋白受体高糖基化而无法对铁输送作出向上调节（up-regulate）（Georgieff et al.，1997）。胎儿血红蛋白合成增强所需的铁若无法满足，就会使得胎盘中现有的铁向红细胞分流，从而影响胎儿的脑发育（Petry et al.，1992），最后导致海马体积缩小。

糖尿病妊娠存在诸多危险因素，科学家已采用大量动物模型来阐述与这些危险因素相关的病理生理学机制。此外有一些研究表明，糖尿病母亲所生的婴儿的神经行为表现与其在妊娠期的代谢调节的质量有关（如Ornoy et al.，2001；Rizzo，Metzger，Burns，& Burns，1991；Rizzo，Metzger，Dooley，& Cho，1997；Silverman et al.，1991）。然而，这些研究仅仅检查了那些被认为已经受到损害的儿童的整体认知发展。虽然从教育学角度来看这些研究具有一定的积极意义，但其弊端在于：（1）无法揭示有可能造成整体缺陷的特定障碍区域；（2）无法揭示造成行为缺陷的特定的神经回路。此外，在婴儿早期，大多数整体功能测试都无法很好地完成，因此很难早期检测并预测他们之后的发展历程。因为婴儿的行为模式受限，为了保证实验结果，我们运用无创性电生理成像技术对（从出生开始的数年内）早期婴儿进行研究。

我们的研究思路如下：首先，如我们以前（Nelson，1994）及最近（如Nelson & Webb，2002；Nelson，Thomas，& de Haan，2006）的文献所述，ERPs可以被用来测评包括识别记忆在内的多种形式的记忆；其次，我们感兴

趣的几种记忆，在很大程度上依赖于颞中叶－海马体；最后，如果糖尿病母亲所生的婴儿所处的不利妊娠环境会妨碍海马体的发育，那么这些婴儿的记忆功能就会遭受损害，而 ERPs 就可以提供这些损害的相关数据。

我们的研究是纵向的，不过在这里我还将详细介绍在横向研究中的发现。尽管我们进行了一系列实验研究，包括常规的发育状况测定（conventional developmental testing）、引发模仿（elicited imitation）、神经心理学测定以及用于学龄儿童的功能磁共振成像，但在本章我只讨论事件相关电位的研究结果。

所有被试孩子（糖尿病母亲所生的婴儿和正常对照组婴儿）在出生前都经过筛选并登记在册。当他们出生时，我们采集其脐带血和胎盘组织以确定缺铁程度（并推断其缺氧的相关信息）。在出生后两天内我们就对他们展开研究，并将该研究延续到此后的几年。

新生儿对母亲声音的识别

我们的研究基于胎儿在母亲体内已经对母亲的声音非常熟悉这一假设，于是我们测试了他们出生后 1—2 天内分辨母亲和陌生人声音的能力。测试中，当这些婴儿通过耳机听到母亲和陌生人说出“baby”这个词时（各 50% 随机出现），我们记录下他们的 ERPs。图 1－2 中的总平均图阐述了被试婴儿对母亲声音（实线）和陌生人声音（虚线）作出的电生理反应。在该测试中，我们研究了两个感兴趣的事件相关电位成分：P2 和随后的负性慢波（Negative slow wave，NSW）。我们认为 P2 与婴儿对刺激物的早期知觉处理相关，而 NSW 与婴儿在熟悉的刺激背景中发现了一个新奇刺激相关。我们发现在正常对照组中，母亲声音诱发的 P2 波幅高于陌生人声音，但在糖尿病母亲所生的婴儿中，两种声音刺激产生的 P2 波幅没有差异。在负性慢波分析中（被认为与记忆有关），我们发现正常婴儿对陌生人声音的 NSW 波较母亲声音更为显著，特别是在 Fz 和 T4 导联，而在糖尿病母亲所生的婴儿中却未观测到这一差异（详见 deRegnier，Nelson，Thomas，Wewerka，& Georgieff，2000）。

脑铁缺乏和铁足量

最近我们将关于新生儿铁缺乏程度的数据进行重新分类，且主要针对那些确实是脑供铁不足（BID）的婴儿（Siddappa et al.，2004）。我们将 10 名脑供铁不足的婴儿和 22 名脑供铁正常（BIS）（30 μg/L < 浓度 < 60 μg/L）的糖尿

病母亲所生的婴儿进行对比。

我们做了两项实验：简单的听力区别实验（言语和非言语）以及母亲与陌生人的声音对比实验，分别记录下他们的 ERPs。在前一项实验中，两组婴儿表现相当，说明其知觉处理无明显差异。在后一组实验中，只有脑供铁正常的婴儿对母亲和陌生人的声音产生了不同波幅的慢波（陌生人声音产生的慢波更为负向），表明他们能够区分这两种声音；但脑供铁不足的婴儿就没有表现出这种差异。

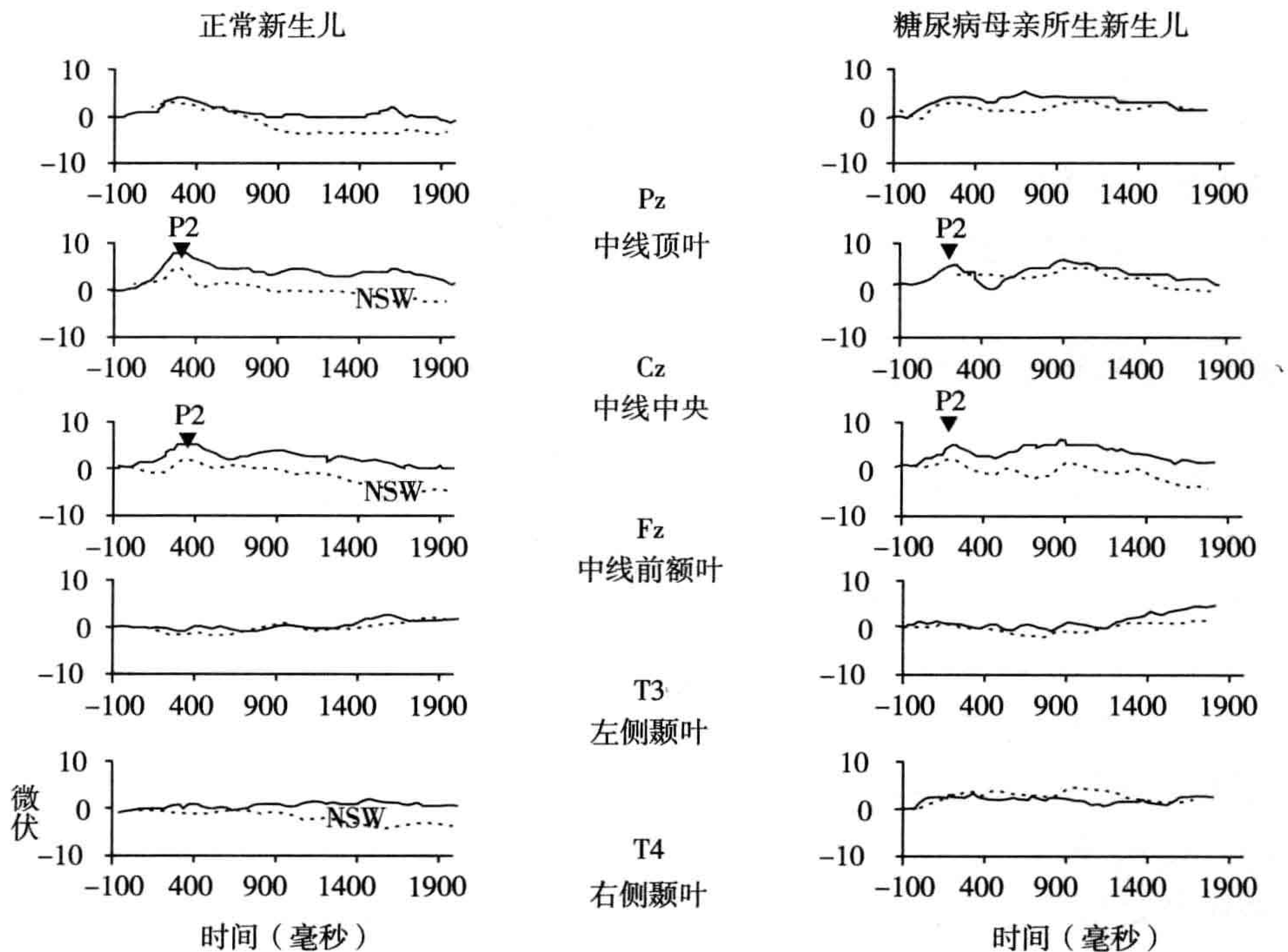


图 1－2　糖尿病母亲所生新生儿（右侧）及正常新生儿（左侧）短时听取其母亲及陌生人声音后所记录到的 ERPs。注意 Cz 导联的 P2 和负性慢波的组间差异。本图获得了 Elsevier 出版社的授权（deRegnier et al.，2000）。

总的来说，新生儿的事件相关电位研究结果也表明糖尿病母亲所生的婴儿常伴有识别记忆能力损害，这种损害可能是先天性的。如果糖尿病母亲所生的婴儿脑供铁不足（当母亲血糖控制不佳时，婴儿的妊娠环境就更为恶劣，更容易出现脑供铁不足），这类损害将更加明显。

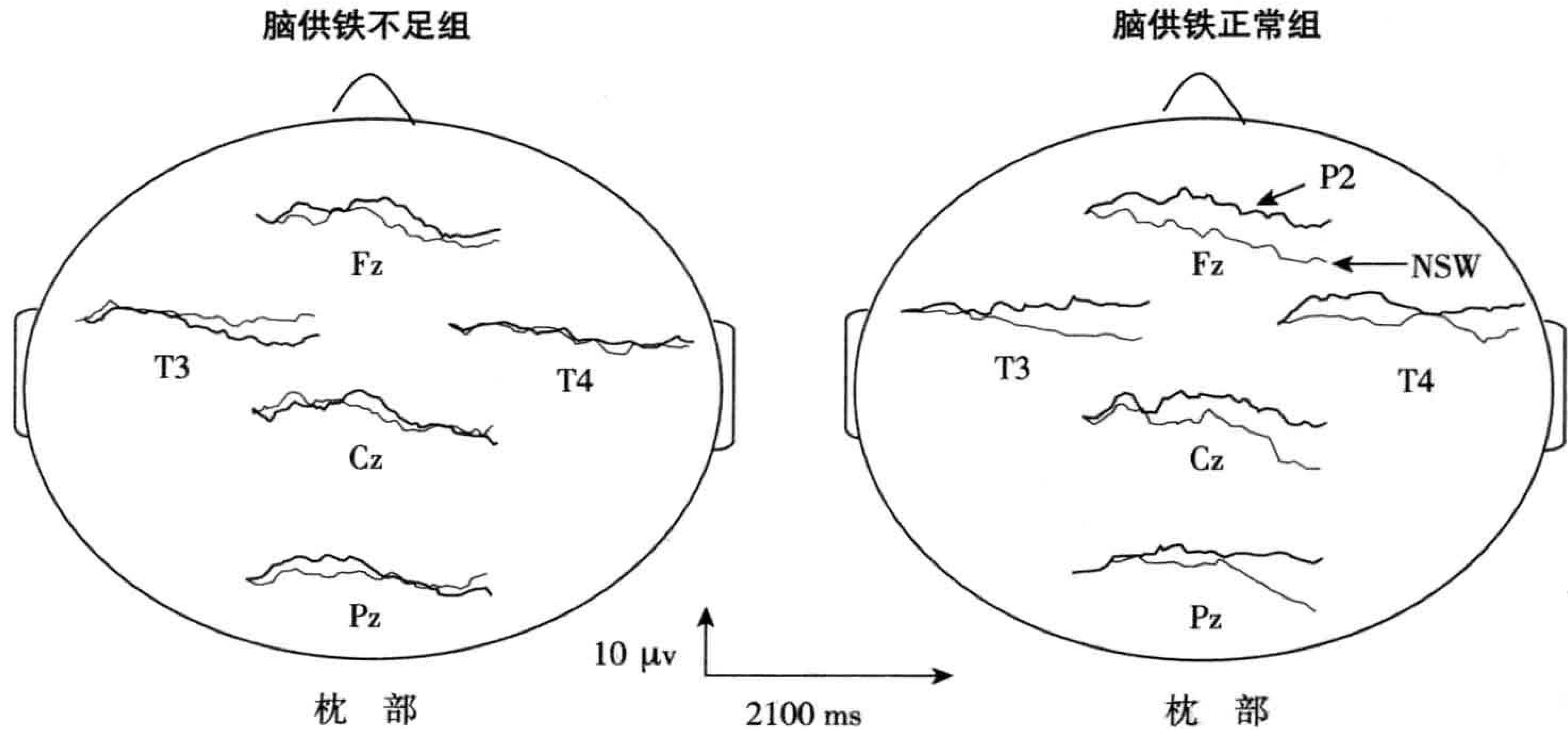


图1－3　根据图1－2中采集的数据，我们将糖尿病母亲所生的婴儿分为两组，即脑供铁不足组（见左图）和脑供铁正常组（见右图）。与脑供铁不足组的婴儿相比，脑供铁正常组的婴儿在接受两种声音刺激时事件相关电位波未见明显差异。本图获得了Lippincott Williams & Willkins出版社的授权（Siddappa，2004）。

6个月龄婴儿对母亲面孔的识别

有些事物的记忆需要对先验进行编码，我们研究了6月龄婴儿识别母亲面孔能力的电生理相关数据（Nelson et al.，2000）。在事件相关电位实验中，我们向被试婴儿交替呈现其母亲和陌生人面孔的数字图像。我们重点观察了婴儿的中央负波（NC）和正向慢波（PSW；见Nelson & Monk，2001）。如图1－4

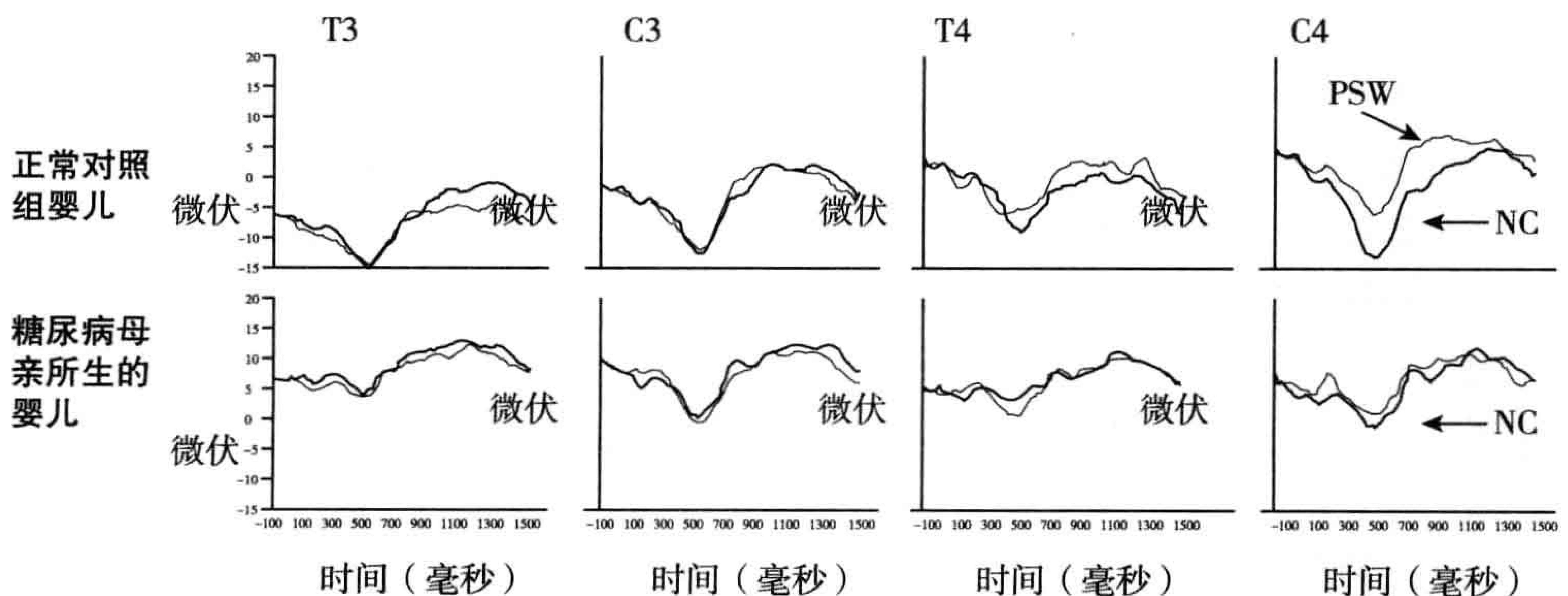


图1－4　短时呈现母亲和陌生人面孔时，糖尿病母亲所生的婴儿与正常对照组婴儿ERPs的表现。注意在C4导联的中央负波和正向慢波的组间差异。本图得到了American Psychological Association出版社的授权（Nelson et al.，2000）。

总平均图所示（特别是 C4 导联），在对照组被试的右侧半球，可以明显地看出母亲面孔（粗线）引出的中央负波波幅组间差异，以及陌生面孔（细线）引起的正慢波波幅组间差异。而糖尿病母亲所生的婴儿这组被试则未表现出任何成分的差异。

8 个月龄婴儿的跨模式识别记忆

我们采用 ERPs 评估了 8 个月龄婴儿的跨模式（触觉到视觉）识别记忆。婴儿首先触摸一个他看不见的物体，之后接受一系列的视觉刺激。这些视觉刺激包括了他们刚摸过的那个物体的照片和一个新物体的照片。正如图 1－5 所示，相比触摸过的熟悉刺激物（粗线），正常婴儿对新奇刺激（细线）产生的中央负波更大，尤其是在左侧中央半球（见 C3 导联）。另外，正常婴儿对新奇刺激的正向慢波也较大，同样见于左侧脑半球（见 T3 导联），这体现了他们对新奇刺激编码和记忆更新的能力。而糖尿病母亲所生的婴儿在区分新奇和熟悉刺激时，未表现出任何事件相关电位成分上的差异。

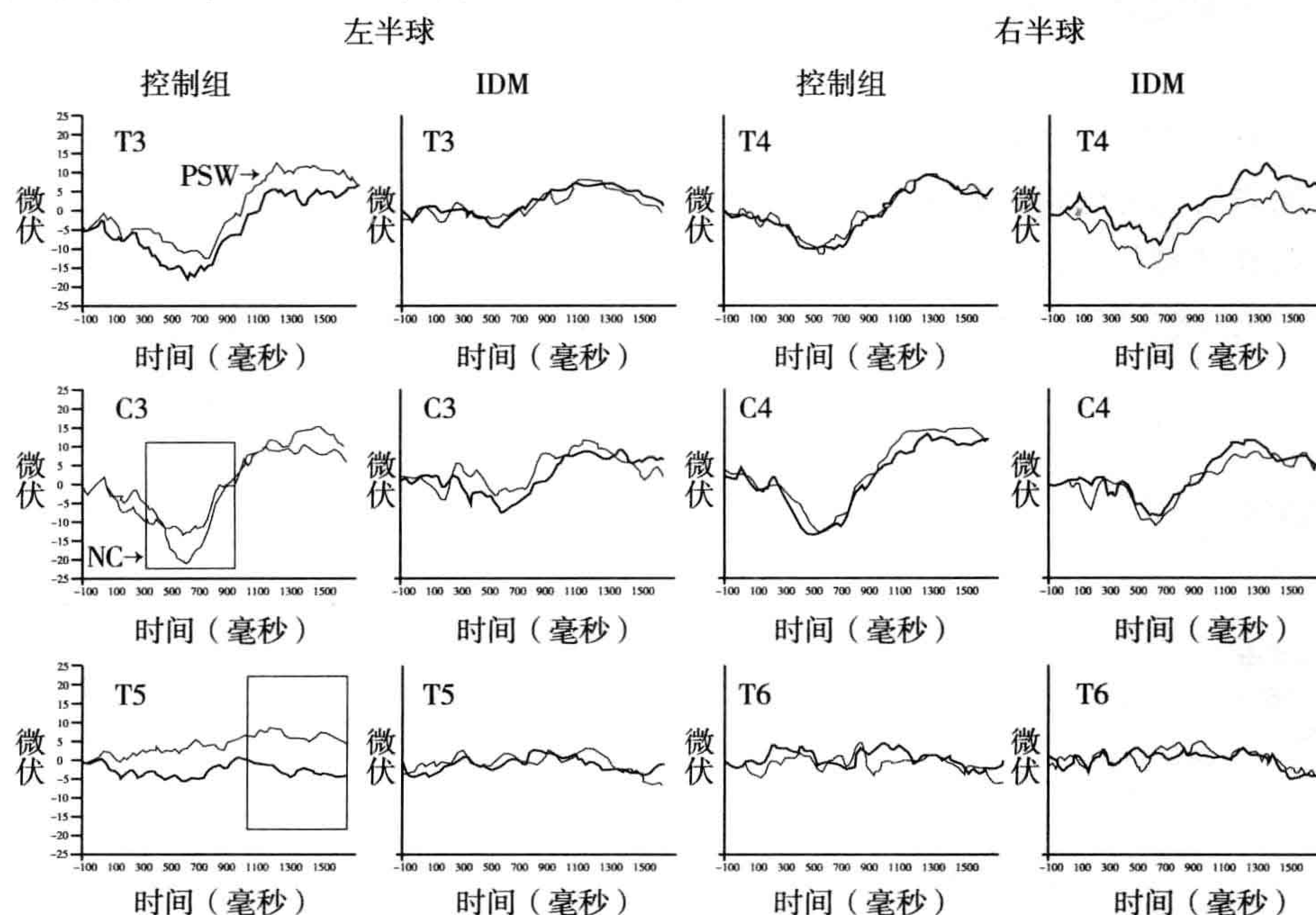


图 1－5　糖尿病母亲所生的婴儿和正常对照组的婴儿触摸过一物体后，对其进行该物体与其他新物体的视觉测试所记录到的 ERPs。注意 T3 导联的正向慢波的组间差异。本图得到了 Elsevier 出版社的授权（Nelson et al.，2003）。

先天性铁缺乏婴儿 8 个月龄时铁供正常

我们跟踪测量了围产期铁缺乏婴儿在 8 个月龄时的铁蛋白水平。我们对 10 名出生时血清铁蛋白浓度低于 70 ng/ml（铁缺乏）的婴儿和 12 名出生时血清铁蛋白高于 80 ng/ml 的婴儿进行比较。出生时铁缺乏婴儿在 8 个月大时平均铁蛋白水平较低（30 ± 17 vs. 57 ± 33 μg/dl），但没有出现脑供铁不足（血清铁蛋白浓度低于 10 ng/ml），或缺铁性贫血（血红蛋白浓度低于 11.5 g/dl）。因此，我们在其 8 个月（有可能更早）时进行跨模式识别记忆测试，此时的婴儿铁供正常，但所记录到的 ERPs 仍为异常，这就说明不是当前的铁缺乏引起的。根据之前的围产期小鼠实验（见前面的讨论），我们推测在围产期铁缺乏阶段出现的 CA1 区结构性变化会持续下去。

12 个月、18 个月及 24 个月龄幼儿对事件序列的外显记忆

我们在 Tracy DeBoer 的主持下仍在进行部分研究，目的是利用一个设计好的任务来评估 1—2 岁大幼儿的复述听写。复述听写通常是向婴儿展示按一定顺序排列的一组事件，从而形成了一个事件序列（比如，将一个玩具娃娃放进浴缸、帮它洗澡、将它晾干；详情请见 Bauer，2006）。幼儿年龄的大小在一定程度上决定了：（1）在这一序列中包含几个步骤；（2）初次展示与再测试间的时间间隔。在本实验中，我们测评了 12 个月、18 个月及 24 个月的幼儿在诱发模仿中的两种回忆类型：即时回忆和 10 分钟后回忆。当测试者向被试幼儿展示了一组事件后，我们根据幼儿记住的事件个数和事件序列测评其行为记忆能力。他们的得分是这两项得分的平均。另外，在该行为任务结束一周后，我们利用事件相关电位技术对 12 个月和 24 个月的幼儿进行识别记忆测试。当他们观看一组熟悉事件序列与另一组新事件序列的照片时，我们记录了 32 个电极的 ERPs。到目前为止，我们已经测试了 46 个 12 个月龄幼儿（其中 31 个属于正常幼儿，15 个属于糖尿病母亲所生的幼儿），41 个 18 个月龄幼儿（其中 28 个属于正常幼儿，13 个属于糖尿病母亲所生的幼儿），以及 70 个 24 个月龄幼儿（其中 52 个属于正常幼儿，18 个属于糖尿病母亲所生的幼儿；详情请见 DeBoer，Wewerka，Bauer，Georgieff，& Nelson，2005；DeBoer，Georgieff，& Nelson，待发表）。

行为结果

到目前为止，我们的研究尚未发现在即时回忆的任务中各个年龄组存在任何组间差异，这说明所有幼儿都有能力对实验人员展示的事件进行即时模仿。但是在延迟条件下，12 个月龄的正常幼儿记住的事件组数明显要比相同月龄的糖尿病母亲所生的幼儿要多得多（DeBoer et al.，2005）。而这种效应在幼儿长到 24 个月时变得不甚明显，糖尿病母亲所生的幼儿记住的事件个数略少于正常对照组的幼儿。

事件相关电位结果

在之前的研究中，我们重点分析了中央负波和正慢波的电生理数据。之前的一些研究结果表明，12 个月龄（见图 1－6）及 24 个月龄（见图 1－7）的正常对照组幼儿在接受新奇事件序列（细线）和熟悉事件序列（粗线）刺激时，中央负波波幅（12 个月龄见 Fz 导联，24 个月龄见 P4 导联）与正向慢波（12 个月龄和 14 个月龄见 Cz 导联）有明显差异，而糖尿病母亲所生的幼儿未见类似差异。

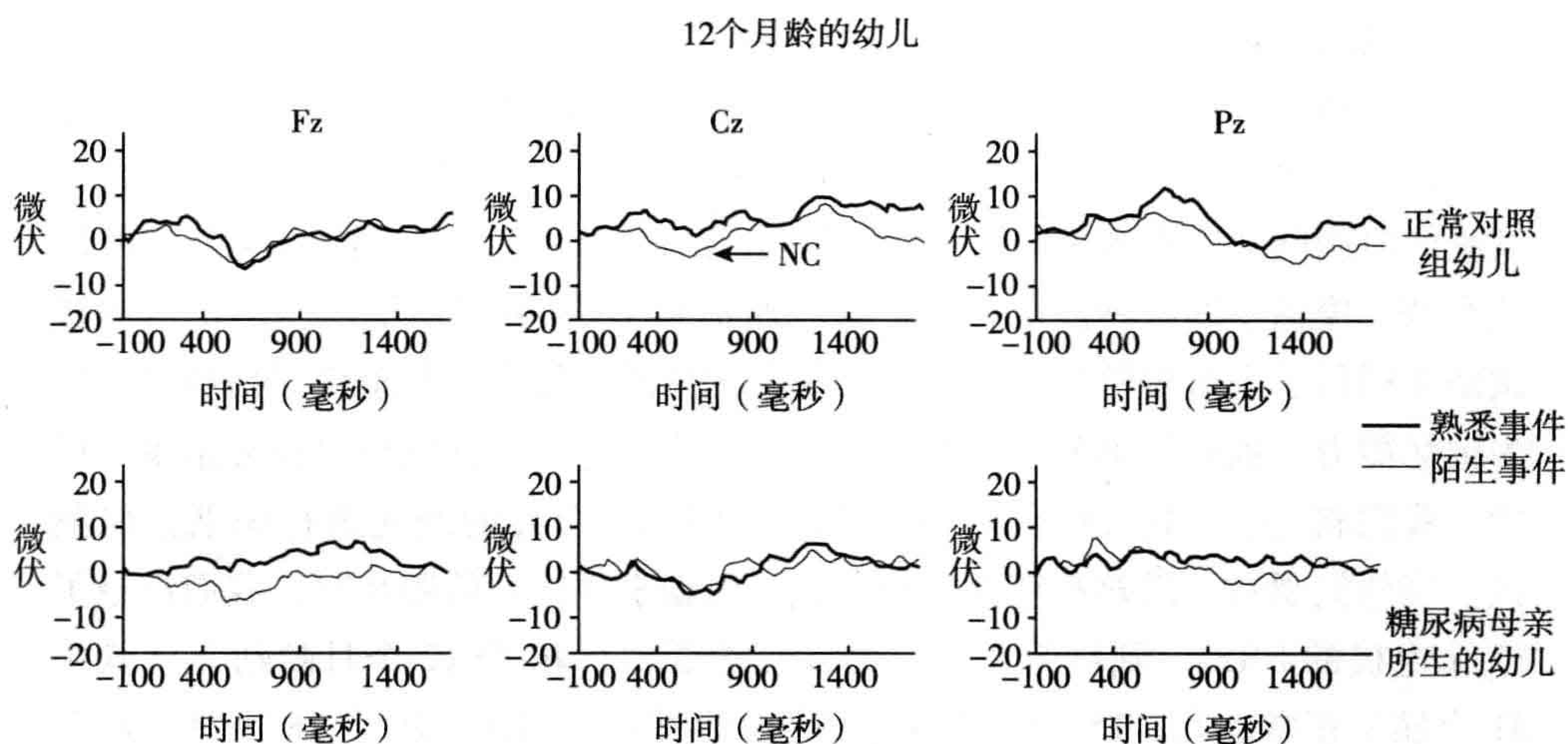


图 1－6　在诱发模仿实验中记录到的 12 个月龄的幼儿的 ERPs。首先，实验人员让婴儿观看了一组按一定顺序排列的事件。一周后，当幼儿看到该组事件的照片和另一组新奇事件的照片后，实验人员记录下 ERPs。注意只有正常对照组幼儿对熟悉和新奇刺激才会作出不同的事件相关电位反应，尤其是在 Cz 和 Pz 导联；而糖尿病母亲所生的幼儿对两种刺激物没有表现出不同反应。

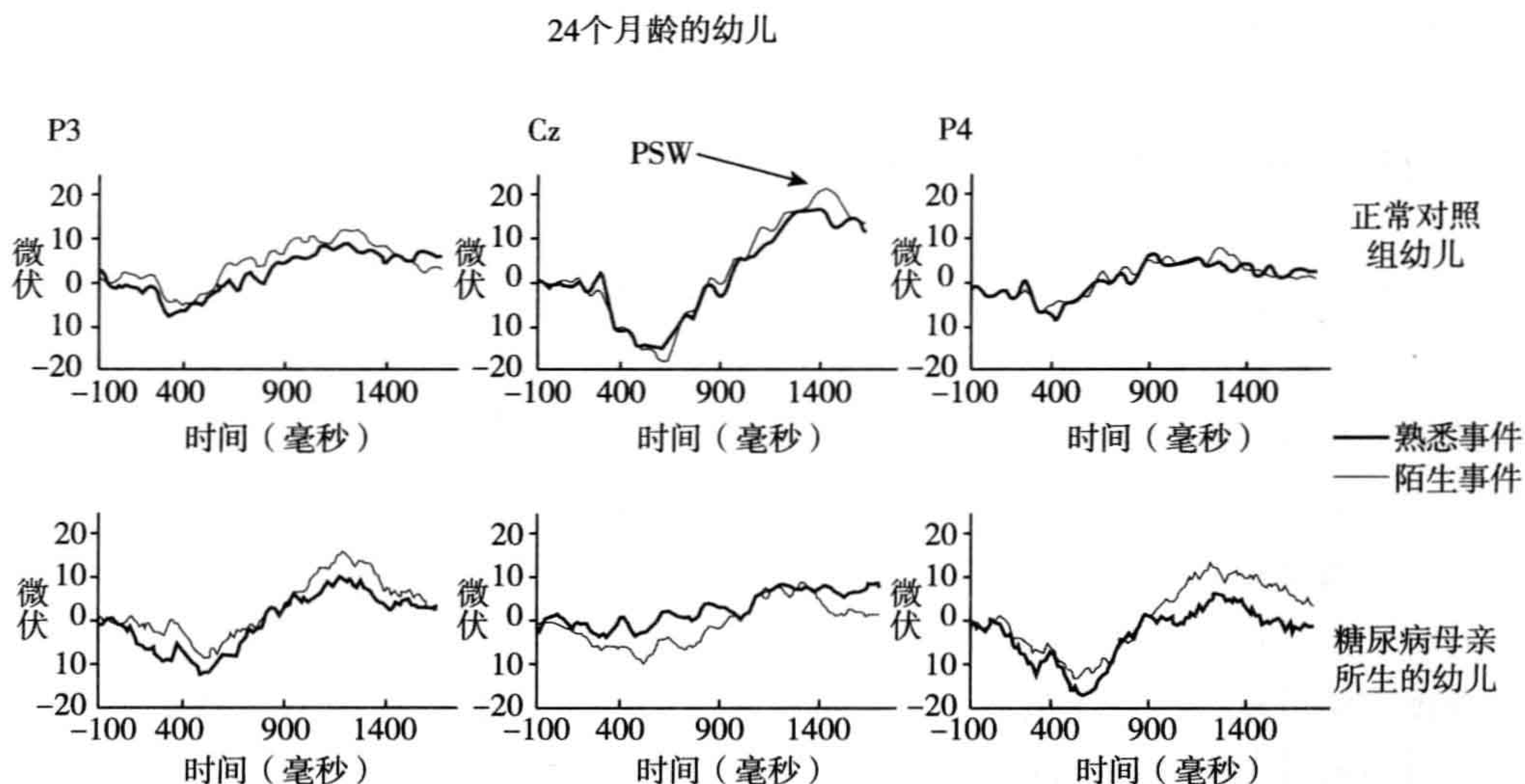


图1－7　在诱发模仿实验中记录到的24个月龄的幼儿的ERPs（详情请见图1－6）。数据分析提示：只有正常对照组幼儿在Cz导联对新奇刺激引起的正向慢波幅高于熟悉刺激物（尽管糖尿病母亲所生的幼儿的中央负波和正向慢波也存在差异，但是这些差异没有统计学意义）。

行为回忆和ERPs的关系

在12个月龄和24个月龄时，目标行为的即时模仿与一周后熟悉刺激引发Cz导联的正向慢波活动有关。值得注意的是，第一阶段目标行为的数目与第二阶段产生更大的正向慢波活动有关。因为我们认为正向慢波反映了记忆能力，所以我们不难理解正向慢波波幅与婴儿记住动作的个数相关。

小结

12个月龄的正常对照组幼儿在延时模仿任务中的表现要好于糖尿病母亲所生的幼儿，他们能记住更多的刺激，而在即时模仿任务中，两者之间没有明显的差异（这种趋势也可见于24个月龄的组间对比），这就表明糖尿病母亲所生的幼儿在短短的10分钟延迟后就出现了遗忘。此外，12个月龄幼儿的铁蛋白水平也或多或少地与他们在延时记忆中的表现相关（DeBoer et al.，2005）。12个月龄和24个月龄幼儿一周后的电生理数据也表明了长时记忆方面的组间差异。值得特别注意的是，尽管这些幼儿对事件序列的即时回忆相差不大，他们在延时后对相同事件序列图片的脑反应却存在明显差异。即时回忆与正慢波间

的相互关系也表明 ERPs 能反映出脑在处理回忆信息过程中的细微差别。

对 36 个月龄及 48 个月龄的幼儿事件序列外显记忆的后续研究

为了更精确地描述正常对照组幼儿和糖尿病母亲所生的幼儿在行为记忆上的差异，最近我们对 36 个月龄及 48 个月龄的幼儿进行了后续研究。值得关注的是，在这些后续研究中，我们向这些幼儿被试展示了三组难度不同的各包含九个步骤的事件序列（难度级别为：容易、较难、困难，难度由序列中的因果关系数决定），并且测试了幼儿对事件及其先后顺序的即时记忆和延时一周后的记忆。正如 12 个月龄和 24 个月龄的幼儿那样，我们得到的一周延迟后电生理数据可以与前面年龄组进行直接比较，另外我们还采集了 36 个月龄和 48 个月龄的幼儿对熟悉和新奇刺激延迟一年的事件相关电位数据。到目前为止，我们已经测试了 22 名 36 个月龄的幼儿（其中 14 名为正常对照组的幼儿，8 名为糖尿病母亲所生幼儿组的幼儿）和 19 名 48 个月龄幼儿（其中 13 名为正常对照组的幼儿，6 名为糖尿病母亲所生的幼儿）。

行为结果

初步的分析表明，与 12 个月龄和 24 个月龄的幼儿一样，36 个月龄的幼儿组在对容易和较难的事件序列的瞬时记忆上没有表现出组间差异；48 个月龄的幼儿组对所有难度事件序列的瞬时记忆也都没有表现出组间差异。但是，36 个月龄幼儿组在对困难事件序列的即时模仿上却表现出临界性组间差异。因此，总的来说，正常幼儿和糖尿病母亲所生的幼儿都能对事件序列进行即时模仿。但在延时一周后，36 个月龄的正常幼儿对较难及困难事件序列的记忆能力要比糖尿病母亲所生的幼儿好得多。

事件相关电位结果

尽管目前 36 个月龄和 48 个月龄幼儿的样本量较小，限制了我们对事件相关电位的组间差异进行统计学检验，但是我们可以在事件相关电位总平均图上观察到（图 1 - 8）熟悉和新奇刺激所诱发的中央负波和正向慢波波幅存在差异。具体而言，正常对照组的幼儿由熟悉刺激引起的 NC 波更大，而糖尿病母亲所生的幼儿由新奇刺激引起的 NC 波更大，主要表现在 Fz 导联。尽管结果的不同形式提示了组间差异的存在，但是要结合 12 个月龄和 24 个月龄的结果解释现在的发现，尚需要收集更多 36 个月龄及 48 个月龄的数据，我们正在做

这一项工作。

小结

需要强调的是，我们对糖尿病母亲所生的幼儿的发展性研究是与正常对照组幼儿的研究同步进行的。我们参照 Bayley 幼儿发育量表-Ⅱ对 12 个月龄幼儿和 30 个月龄幼儿进行测试，并在他们年纪稍长时，采用韦氏学龄前及学龄期儿童智力量表（修订版）对其进行测试。测试中发现两组被试幼儿表现相当，都在正常范围内。

但是在对有挑战性的（即较难和困难级别事件序列）事件序列的延时记忆上，糖尿病母亲所生的幼儿的表现比正常对照组幼儿要差。而当在对简单事件序列进行延时记忆时，未见组间差别。

因此，糖尿病母亲所生的幼儿组确实能在延时后回忆起一些相关信息，特别是在需要记住的材料能对回忆起到支持作用的情况下。但是当该事件序列难度较大时，糖尿病母亲所生的幼儿的记忆力就出现明显缺陷。这种差异是否会随着年龄增长而减少尚不知晓，还有待于对他们进行后续研究。

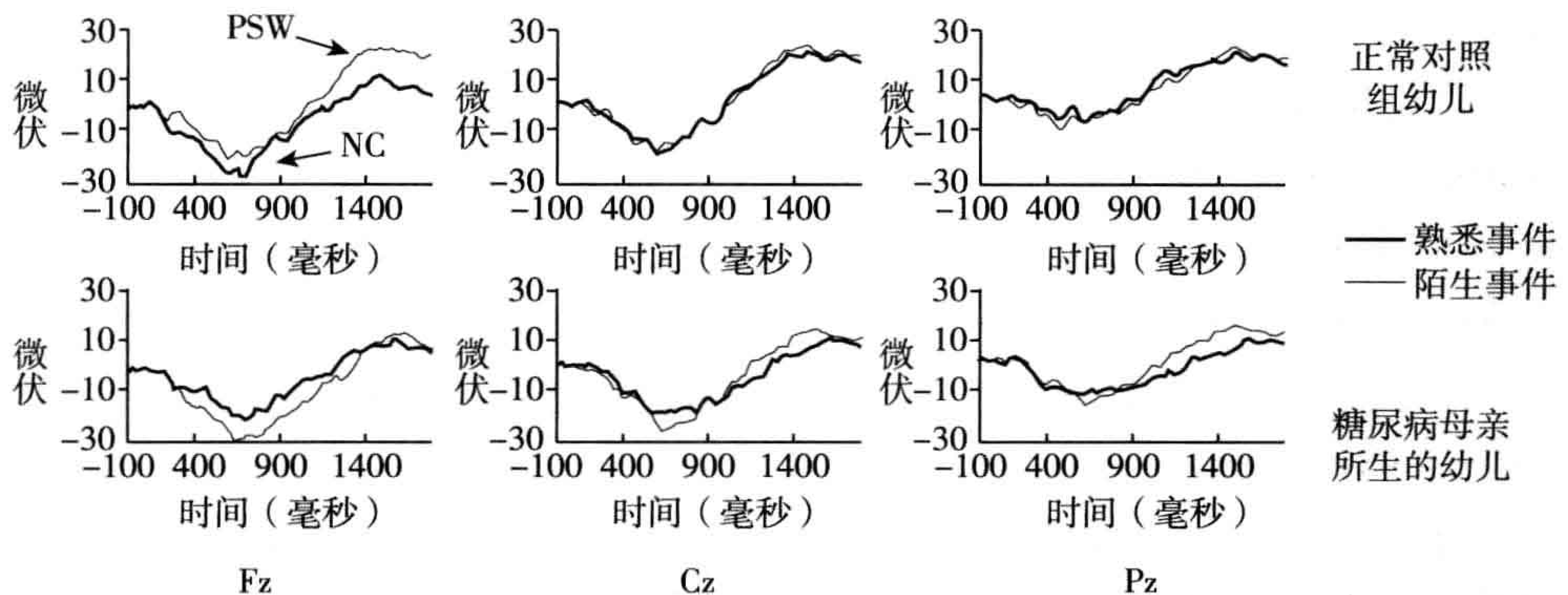


图 1－8　在诱发模仿实验中记录到的 36 个月龄幼儿的 ERPs（详情请见图 1－6）。正常组幼儿在 Fz 导联中由陌生面孔诱发的正慢波波幅较熟悉面孔高。但在糖尿病母亲所生的幼儿中，由两类刺激诱发的正慢波波幅未见差异。

连续识别记忆的电生理测试

此前研究中的很多被试现在接近 7 岁了，我们已经着手开展一项雄心勃勃的后续研究，包括高导联数事件相关电位记录和功能磁共振成像（由 Kathleen

Thomas 主持)。下面我将报告关于儿童和成人的初步事件相关电位结果，迄今仅测试了 3 名糖尿病母亲所生的儿童，因此不作报道。

18 名成人（平均年龄 24 岁，其中 9 名男性，9 名女性）和 12 名儿童（平均年龄 8 岁，其中 5 名男孩，7 名女孩）参与了识别记忆的电生理实验，数据采集使用 128 导高密度电极排列的脑电系统（见图 1-1 最右侧)。刺激包括了日常用品（具体）和不知名物体（抽象）的彩色图片和三维线条图。刺激在黑色背景上呈现持续 500 毫秒（ms)，刺激间隔（ISI）为 3500 毫秒。这些参数的选择是为了确保在功能磁共振成像研究中能复制该范式。

被试需要对每个刺激指出其是新图（先前未出现过的）还是旧图（先前看过的)，分别使用右手的食指和中指作出反应。一共采集了三组刺激（每组 72 个）引起的电生理和行为学数据。电生理和行为学反应用来比较刺激第一次出现和重复出现（间隔 2 个或 5 个干扰刺激）之间的差异。在每一组中都会出现很多新图，三组共计有 120 个新图，42 个为间隔 2 个干扰的旧图，42 个为间隔 5 个干扰的旧图。陪衬刺激包括了从未重复的图片和非标准间隔（1 个或 3 个干扰刺激）的旧图，这些刺激分布在测试过程中以减少预期效应。分析因素包括了间隔条件（新图、间隔 2、间隔 5）和刺激种类（抽象和具体)。

正如我们在几届学术会议上报告的那样（见 Hunt，Couperus，Nelson，& Thomas，2004a，2004b；Hunt，Couperus et al.，2005a；Hunt，Townsend et al.，2005b；Thomas et al.，2004a，2004b)，行为学结果显示，成人被试相比儿童被试而言反应正确率更高（成人 93%：儿童 88%)，反应速度更快（成人 746 毫秒：儿童 1325 毫秒)。成人组随着记忆负荷的增加反应正确率下降(94%，93%，92%)，而儿童组未见此趋势。成人和儿童都表现为对具体物体的行为反应比抽象物体要好。在成人组，这一效应未体现记忆间隔长短之间的差异，而在儿童组长记忆间隔条件下（间隔 5)，这一效应就不大明显了。反应时间的差异见于不同年龄组之间，而不同间隔条件之间未见差异。

记忆间隔效应在电生理上主要表现为成人组的顶部 P3b 成分（潜伏期大约为 500 毫秒)。旧图 P3b 的潜伏期要短于新图，而间隔 2 的波峰出现时间也先于间隔 5。成人组和儿童组都可以在 P3a 成分上表现出明显的新旧差异，旧图的波幅明显高于新图。在成人组和儿童组，还可以观察到一个伴随 P3 变化的晚期慢波差异（大约为 1000 毫秒)，旧图与新图相比，其晚期慢波持续时间更长。在成人组，还可以在 P3 成分上观察到非常明显的具体物体和抽象物体之间的差异，尽管这两种刺激在行为学上的表现是相似的。P300 数据显示，

具体物体的新旧图片之间存在潜伏期上的差异，而抽象物体的新旧差异不明显。在儿童组，虽然在一些导联上可以看到不同刺激种类之间存在上述趋势，但是这些差异并不显著。

另外，我们还采用源分析技术来评估产生头皮电活动的神经起源的数目和位置。首先使用三维定向的区域偶极子来对眼动伪迹进行建模。然后使用基于主成分分析（principal components analysis，PCA）的单个偶极子对头皮电位数据进行建模。偶极子的位置和方向是非限制性的。成人和儿童的数据分别独立建模。每个模型的剩余变量小于5%。两个模型产生的偶极子源位于颞部、顶部、扣带回皮质、与记忆相关的靠近海马和海马旁回的颞中回区域。两个模型都显示，不同年龄组间脑区相互匹配，这说明在本质上两组的偶极子源是相同的。成人组的电流源密度（current source density，CSD）图显示960毫秒左右在颞叶偶极子上存在明显的新旧图差异（旧图 > 新图），儿童组在1040毫秒左右也可看到类似的差异（间隔5 > 间隔2 > 新图）。

现在的数据支持了在目前的年龄范围内使用高导联ERPs和连续识别记忆这些方法的可行性。7—8岁的儿童和成人都可以表现出记忆负荷功能（如刺激种类）的差异性头皮记录脑电活动。基于假说，IMDs患者的颞中回脑区受到了损伤，我们使用偶极子源建模技术进行研究，结果显示，至少上述的部分记忆效应正是来源于这一脑区。

结论

我们对IDMs患者的纵向研究揭示了一个与我们的假设一致的电生理模型，我们假设糖尿病妊娠会引起胎儿易患出生后发展性记忆障碍，这可能由于在海马发育过程中发生了内在的扰乱。除了这些研究的临床意义外（如提醒儿科医生监测这些孩子在今后的学习和记忆问题），这些数据还可以作为一个模型系统，让我们使用事件相关电位来检测特定认知功能发展的神经环路——在我们的研究中则是外显记忆。因此我们应该考虑这些研究可以作为同理异证的一个范例：具体来说，也就是对某个特定人群的研究可以让我们更加直接地验证海马参与识别记忆这一假说。

尽管我们的脑电发生源模型对研究不同事件相关电位成分的神经起源帮助不大，但是ERPs的空间解析度通常也是很局限的。出于这个原因，我们认为将事件相关电位的数据与核磁共振成像以及功能磁共振成像数据一起结合将是非常有意义的。具体来说，MRI较高的空间解析度结合事件相关电位较高的

时间解析度，将为研究者提供其他单一方法无法提供的时空信息。然而遗憾的是，6 岁以前的儿童一般不适合进行 MRI 检测。出于这个原因，我们通常采用高密度排列的电极系统来提高脑电源模型的精确度，以便研究者更好地了解事件相关电位的神经起源。对非典型人群的调查可以促进这一领域的研究，因为他们通常涉及一些不相联系的神经损伤（如我们调查的糖尿病母亲所生的人群）。例如，假设在正常对照组儿童中某个特定的事件相关电位成分位于海马部分，那么在海马损伤的儿童中进行同样的测试，脑电源模型会发现海马激活的缺失。在典型发展和非典型发展儿童中，这种同理异证方法可以让我们对功能—结构关系进行深入的探讨。

另一种研究早期发育的很有价值的新方法是行为锁时 ERPs。目前大多数的事件相关电位研究都没有同步记录行为学，这仅仅是因为事件相关电位设计不能同时记录行为学反应（例如，刺激呈现 500 毫秒过程中，我们无法记录到婴儿的行为学反应）。我们和其他研究者也就是最近几年才关注到这一问题，因此尚没有形成一些系统的理论。然而，我们乐观地认为使用眼动追踪技术可以与事件相关电位同步记录一些视觉行为学数据，并可以深入大脑—行为联系方面的研究。

总而言之，在过去十年里认知发展神经科学领域已经取得了巨大的进步。特别是事件相关电位方面，开展这一研究手段的实验室数量呈指数级增长。我希望在下一个十年里，该领域的研究能够取得长足的发展。

致 谢

本章的完成需要感谢美国卫生部（基金号：NS32755）。我非常感谢在此领域作出重要贡献的很多实验室以及我的合作者 Michael Georgieff 和 Rayeann de Regnier 博士。

参考文献

Barks, J. D., Sun, R., Malinak, C., & Silverstein, F. S. (1995). Gp120, an HIV-1 protein, increases susceptibility to hypoglycemic and ischemic brain injury in perinaral rats. *Experimental Neurology*, 132, 123 – 133.

Bauer, P. J. (2006). Event memory. In W. Damon, R. Lerner, D. Kuhn, & R. Siegler (Eds.), *Handbook of child psychology* (6th ed.): *Vol. 2. Cognition*,

perception and language (pp. 373 – 425). Hoboken, NJ: Wiley.

Burdo, J. R., & Connor, J. R. (2002). Iron transport in the central nervous system. In D. Templeton (Ed.), *Molecular and cellular iron tramsport* (pp. 487 – 505). New York: Dekker.

Connor, J. R., & Menzies, S. L. (1996). Relationship of iron to oligodendrocytes and myelination. *Glia*, 17, 83 – 93.

Davies, P. L., Segalowitz, S. J., & Gavin, W. J. (2004). Development of error-monitoring event-related potentials in adolescents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 324 – 328.

Dawson, G., Carver, L., Meltzoff, A. N., Panagiotides, H., McPartland, J., & Webb, S. J. (2002). Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child Development*, 73, 700 – 717.

Dawson, G., & Fischer, K. W. (Eds.). (1994). *Human behavior and the developing brain*. New York: Guilford Press.

Dawson, G., Webb, S. J., Carver, L., Panagiotides, H., & McPartland, J. (2004). Young children with autism show atypical brain responses to fearful versus neutral facial expressions of emotion. *Developmental Science*, 7, 340 – 359.

DeBoer, T., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (in press). Declarative memory performance in infants of diabetic mothers. In P. J. Bauer (Ed.), *Varieties of early experience: Influences on declaratice memory development*. Mahwah, NJ: Erlbaum.

DeBoer, T., Scott, L., & Nelson, C. A. (2004). Event-related potentials in developmental populations. In T. Handy (Ed.), *Event-related potentials: A methods handbook* (pp. 263 – 297). Cambridge, MA: MIT Press.

DeBoer, T., Wewerka, S., Bauer, P. J., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (2005). Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 525 – 531.

deRegnier, R. -A., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (1997). Visual event-related brain potentials in 4-month-old infants at risk for neurodevelopmental impairments. *Developmental Psychobiology*, 30, 11 – 28.

deRegnier, R. -A., Nelson, C. A., Thomas, K., Wewerka, S., &

Georgieff, M. K. (2000). Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *Journal of Pediatrics*, 137, 777 -748.

De Ungria, M., Rao, R., Wobken, J, D., Luciana, M., Nelson, C. A., & Georgieff, M. K. (2000). Perinatal iron deficiency decreases cytochrome coxidase (CytOx) activity in selective regions of neonatal rat brain. *Pediatric Research*, 48, 169 -176.

Georgieff, M. K., Landon, M. B., Mills, M. M., Hedlund, B. E., Faassen, A. E., Schmidt, R. L., et al. (1990). Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: Spectrum and maternal antecedents. *Journal of Pediatrics*, 117, 455 -461.

Georgieff, M. K., Petry, C. D., Mills, M. M., McKay, H., & Wobken, J. D. (1997). Increased N-glycosylation and reduced transferrin-binding capacity of transferrin receptor isolated from placentae of diabetic women. *Placenta*, 18, 563 -568.

Hunt, R. H., Couperus, J. W., Nelson, C. A., & Thomas, K. M. (2004a, June). *Continuous recognition memory in adults and children: An ERP study of parametric memory load manipulation.* Poster presented at the annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Budapest, Hungaty.

Hunt, R. H., Couperus, J. W., Nelson, C. A., & Thomas, K. M. (2004b, April). *Electophysiological correlates of continuous recognition memory in adults and children: A parametric manipulation of memory load.* Poster presented at the annual meeting of the Cognitive Neuroscience Society, San Francisco.

Hunt, R. H., Couperus, J. W., Townsend, E. L., Nelson, C. A., & Thomas, K. M. (2005, April). *Developmental differences in continuous recognition memory: An fMRI and ERP study of parametrically manipulated memory load.* Paper presented at the annual meeting of the Society for Research in Child Development, Atlanta, GA.

Hunt, R. H., Townsend, E. L., Couperus, J. W., Nelson, C. A., & Thomas, K. M. (2005, April). *A developmental fMRI study of medial temporal lobe function: Differences in continuous recognition memory.* Poster presented at the annual meeting of the Society for Research in Child Development, Atlanta, GA.

Johnson, M. H., de Haan, M., Oliver, A., Smith, W., Hatzakis, H.,

Tucker, L. A., et al. (2001). Recording and analyzing high-density event-related potentials with infants: Using the Geodesic sensor net. *Developmental Neuropsychology*, 19, 295 – 323.

Klorman, R., Thatcher, J. E., Shaywitz, S. E., Fletcher, J. M., Marchione, K. E., Holahan, J. M., et al. (2002). Effects of event probability and sequence on children with attention-deficit/hyperactivity, reading, and math disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 795 – 804.

Kraus, N. (2001). Auditory pathway encoding and neural plasticity in children with learning problems. *Audiology Neurootolaryngology*, 6, 221 – 227.

Milley, J. R., Papacostas, J. S., & Tabata, B. K. (1986). Effect of insulin on uptake of metabolic substrates by the fetus. *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, 251, E349-E359.

Nelson, C. A. (1994). Neural correlates of recognition memory in the first postantal year of life. In G. Dawson & K. W. Fischer (Eds.), *Human behavior and the developing brain* (pp. 269 – 313). New York: Guilford Press.

Nelson, C., Erikson, K., Pinero, D. J., & Beard, J. L. (1997). In vivo DA metabolism is altered in iron deficient anemic rats. *Jourmal of Nutrition*. 127, 2282 – 2288.

Nelson, C. A., & Monk, C. (2001). The use of event-related potentials in the study of cognitive development. In C. A. Nelson & M. Luciana (Eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience* (pp. 125 – 136). Cambridge, MA: MIT Press.

Nelson, C., & Silverstein, F. S. (1994). Acute disruption of cytochrome oxidase activity in brain in a perinatal rat stroke model. *Pediatric Research*, 36, 12 – 19.

Nelson, C. A., Thomas, K. M., & de Haan, M. (2006). Neural bases of cognitive development. In W. Damon, R. Lerner, D. Kuhn, & R. Siegler (Eds.), *Handbook of child psychology* (6th ed.): *Vol. 2. Cognition, perception and language* (pp. 3 – 57). Hoboken, NJ: Wiley.

Nelson, C. A., & Webb, S. J. (2002). A cognitive neuroscience perspective on early memory development. In M. de Haan & M. H. Johnson (Eds.), *The cognitive neuroscience of development* (pp. 99 – 125). London: Psychology Press.

Nelson, C. A., Wewerka, S., Borscheid, A. J., deRegnier, R. -A., &

Georgieff, M. K. (2003). Electrophysiologic evidence of impaired cross-modal recognition memory in 8-month-old infants of diabetic mothers. *Journal of Pediatrics*, 142, 575 –582.

Nelson, C. A., Wewerka, S., Thomas, K. M., Tribby-Walbridge, S., deRegnier, R. -A., & Georgieff, M. (2000). Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. *Behavioral Neuroscience*, 114, 950 –956.

Ornoy, A., Ratson, N., Greenbaum, C., Wolf, A., & Dulitzky, M. (2001). School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14, 681 –689.

Parker, S. W., Nelson, C. A., & Bucharest Early Intervention Project Core Group. (2005a). An event-related potential study of the impact of institutional rearing on face recognition. *Development and Psychopathology*, 17, 621 –639.

Parker, S. W., Nelson, C. A., & Bucharest Early Intervention Project Core Group. (2005b). The impact of deprivation on the ability to discriminate facial expressions of emotion: An event-related potential study. *Child Development*, 76, 54 –72.

Petry, C. D., Eaton, M. D., Wobken, J. D., Mills, M. M., Johnson, D. E., & Georgieff, M. K. (1992). Iron deficiency of liver, heart and brain in infants of diabetic mothers. *Journal of Pediatrics*, 121, 109 –114.

Pollak, S. D., Klorman, R., Thatcher, J. E., & Cicchetti, D. (2001). P3b reflects maltreated children's reactions to facial displays of emotion. *Psychophysiology*, 38, 267 –274.

Rao, R., De Ungria, M., Sullivan, D., Wu, P., Wobken, J. D., Nelson, C. A., et al. (1999). Perinatal iron deficiency increases the vulnerability of rat hippocampus to hypoxic ischemic insult. *Journal of Nutrition*, 129, 199 –206.

Rizzo, T., Metzger, B. E., Burns, W. J., & Burns, K. (1991). Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *New England Journal of Medicine*, 325, 911 –916.

Rizzo, T. A., Metzger, B. E., Dooley, S. L., & Cho, N. H. (1997). Early malnutrition and child neurobehavioral development: Insights from the study of children of diabetic mothers. *Child Development*, 68, 26 –38.

Roncagliolo, M., Garrdio, M., Walter, T., Peirano, P., & Lozoff, B.

(1998). Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 months: Delayed maturation of auditory brainstem responses. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68, 683 -690.

Siddappa, A. M., Georgieff, M. K., Wewerka, S., Worwa, C., Nelson, C. A., & deRegnier, R.-A. (2004). Iron deficiency alters auditory recognition memory in newborn infants of diabetic mothers. *Pediatric Research*, 55, 1034 -1041.

Silveman, B. L., Rizzo, T., Green, O. C., Cho, N. H., Winter, R. J., Ogata, E. S., et al. (1991). Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*, 40, 121 -125.

Stonestreet, B. S., Golstein, M., Oh, W., & Widness, J. A. (1989). Effect of prolonged hyperinsulinemia on erythropoiesis in fetal sheep. *American Journal of Physiology*, 257, R1199 - R1204.

Thomas, K. M., Hunt, R. H., Townsend, E. L., Couperus, J. W., Nelson, C. A., & Mueller, B. A. (2004a, June). *Developmental differences in continuous recognition memory: An fMRI study of medial temporal lobe function.* Poster presented at the annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Budapest, Hungary.

Thomas, K. M., Hunt, R. H., Townsend, E. L., Couperus, J. W., Nelson, C. A., & Mueller, B. A. (2004b, April). *Developmental differences in hippocampal function: An fMRI study of continuous recognition memory.* Poster presented at the annual meeting of the Cognitive Neuroscience Society, San Francisco.

Widness, J. A. (1989). Fetal risks and neonatal complications of diabetes mellitus. In S. A. Brody & K. Ueland (Eds.), *Endocrine disorders in pregnancy* (pp. 273 -297). Norwalk, CT: Appleton & Lange.

Widness, J. A., Susa, J. B., Garcia, J. F., Singer, O. B., Sehgal, O., Oh, W., et al. (1981). Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *Journal of Clinical Investigation*, 67, 637 -642.

第二章

自闭症的社会脑通路的发展

Geraldine Dawson
Raphael Bernier

在过去的20年里，我们对社会行为的神经基础的认识有了极大的提高。神经影像技术的发展使我们能够更好地研究处于活动状态中的儿童的脑，并且加深了我们对早期社会行为的脑基础的认识。这一方面的知识使我们对影响社交能力发展的脑疾病有了新的理解。此外，对于这些疾病的研究也使我们对社交能力的正常发展有了独到的见解。

自闭症从根本上说是一种社交能力障碍。自闭症儿童无法对社会环境表现出个人偏好。一些高级社会行为，如共同注意（shared attention）、心理理论（theory of mind）异常，是患儿的主要表现。随着我们对自闭症神经基础的了解逐渐增多，我们对社会行为基本方面的生物学基础有了更好的理解。究竟哪些神经基础对个体的模仿能力、情感交流以及更好地与他人协调的互动式交流起着至关重要的作用呢？这些神经基础在何时发生，又如何影响孩子融入社会环境的能力，并且为其进一步发展提供基础和机制？这些都是自闭症给我们提出的难题。

在本章，我们首先讨论自闭症中发现的一些社会行为的早期损伤。然后，我们描述婴儿早期社会脑通路（social brain circuitry）正常发展模型，以及在自闭症中这种发展模型是如何被破坏的。最后，我们讨论有关社会行为各方面遗传学基础的研究，并探讨该研究在理解自闭症病因学中的潜在作用。

自闭症的早期社会损害

自闭症儿童出生后第一年内会出现五种典型社会行为异常。我们将在下文集中阐述这五种社会行为：社会性趋向（social orienting）、联合注意（joint attention）、对他人情感的关注能力（attention to other's emotions）、动态模仿能力（motor imitation）以及面孔加工（face processing）。

社会性趋向

自闭症儿童无法对其生活环境中自然出现的社会刺激自发地作出反应，Dawson 和她的同事把这一现象称为"社会性趋向损害"（Dawson，Meltzoff，Osterling，Rinaldi，& Brown，1998）。Mundy 和 Neal（2001）认为，社会性趋向损害使自闭症儿童偏离了其正常发展轨道，因为他们被剥夺了合适的社会刺激。在生命早期，正常婴儿对社会刺激就非常敏感（Rochat，1999）。新生儿很容易被他人吸引，包括人的声音、动作以及脸部特征（Maurer & Salapatek，1976；Morton & Johnson，1991）。比如，5 个月的婴儿在和成人的互动中，能观察到不明显的目光偏移，当他发现互动对象不再注意他时，他就停止微笑并将目光移向别处（Symons，Hains，& Muir，1998）。这种对外界的关注能力和敏感性是反射性的而非自发的。同样，其之后社会行为的获得有赖于早期所具备的关注他人的习性（Rochat & Striano，1999）。对外界刺激的主动自愿趋向，比如听到自己的名字时转头，一般出现在婴儿 5—7 个月的时候。在这个年龄段，早期的联合注意能力也开始发展：正常发展的婴儿在 6—12 个月的时候能随着母亲头部转动的方向而把注意力集中到相应的物体上（Brooks & Meltzoff，2002；Morales，Mundy，& Rojas，1998）。

自闭症最早和最基本的社会损害之一是不能对社会刺激作出反应，这很可能会对之后婴儿的社交和交往能力产生损害（Dawson，Meltzoff，Osterling，& Rinaldi，1998；Mundy，& Neal，2001）。在一些回顾性研究中，我们观看了幼儿周岁生日家庭录像后发现：与正常发育的儿童相比，后来被诊断为自闭症的儿童，1 周岁时还不能对其名字作出反应，不太关注周围人群，并且其联合注意能力也呈现出异常（Osterling & Dawson，1994；Osterling，Dawson，& Munson，2002）。我们观察了一些家庭录像中年龄更小婴儿的行为后发现：与正常发育的同龄孩子相比，8—10 个月大的婴儿（后被诊断为患自闭症）被叫到名

字时反应较为迟缓（Wemer，Dawson，Osterling，& Dinno，2000）。这些在刚学步的自闭症儿童中表现也很明显。Swettenham 和同事通过对比研究 20 个月的自闭症学步儿童、正常学步儿童以及发育迟缓的学步儿童的注意力模式后发现，自闭症学步儿童对周围人群关注较少，对人物的观察时间较短，但对物体的观察时间较长（1998）。Dawson 与其同事的两个实验性研究表明，与精神发育迟滞但未患自闭症的儿童和正常儿童相比，自闭症儿童对社会性和非社会性刺激丧失反应的现象更为普遍，其中对社会性刺激的丧失反应更明显（Dawson，Meltzoff，Osterling，Rinaldi，& Brown，1998；Dawson，Toth et al.，2004）。这些研究也表明自闭症儿童的联合注意能力受到了更大的损害，且受损程度与社会性趋向能力紧密相关，而与非社会性趋向能力的关系不明显。

联合注意

所谓联合注意，是指当交流中的一方提及某一事物或事件时，为了唤起另一方对该事物或事件的意识，而协调双方注意力的能力（Mundy，Sigman，Ungere，& Sherman，1986）。联合注意行为包括：共享注意力（比如交替注视）、跟随他人注意力（如跟随目光或注视点）、引导他人注意力。正常婴儿一般在 12 个月时就具备了上述所有能力（Carpenter，Nagell，& Tomasello，1998），然而有些婴儿早在 6 个月时就具备了某些联合注意能力（比如，随着母亲头部转动的方向而把注意力集中到相应的物体上；Morales et al.，1998）。

联合注意能力的缺失一度被明确认为是自闭症早期的基本损害，这种损害在处于自闭症早期的 1 岁婴儿身上比较常见，而且这种能力缺失还被认为是自闭症的诊断标准之一（American Psychiatric Association，1994；Mundy et al.，1986）。通过大量研究证明，联合注意能力能用于区分学龄前自闭症儿童、发展迟缓儿童以及正常发展儿童（Bacon，Fein，Morris，Waterhouse，& Allen，1998；Charman et al.，1998；Dawson，Meltzoff，Osterling，& Rinaldi，1998；Mundy et al.，1986；Sigman，Kasari，Kwon，& Yirmiya，1992）。联合注意能力也使我们能很好地预测自闭症儿童当前以及将来的语言能力。通过对自闭症儿童和唐氏综合征儿童（Down syndrome）社交能力和语言技巧的纵向研究，Sigman 和 Ruskin（1999）发现联合注意能力与这两组儿童的语言能力实时相关，而且对自闭症儿童的长远言语表达能力起着预示性的作用。通过对 72 名自闭症儿童的路径分析，Dawson 与其同事发现：社会性趋向能力通过它对联合注意能力的影响，而发挥对语言能力的间接作用。作者提出假设儿童对社会

信息的关注能力与其联合注意能力息息相关，这是因为联合注意能力要求儿童密切关注社会信息，尤其是面部信息（如眼睛注视的方向；Dawson，Meltzoff，Osterling，Rinaldi，& Brown，1998）。其他观点认为：自闭症联合注意能力损伤，主要是由于“分享式注意”机制的缺失，而不是外界刺激注意力的损伤。

关注他人的情感

关注并回应他人情感是另一个早期出现的社会行为。6 个月内的婴儿对他人的情感已十分敏感（Trevarthen，1979），并且能对不同情感的面部表情（如中性、快乐、悲伤）作出不同的回应。相比中性或是悲伤的脸，婴儿对快乐的面部表情关注时间更长，并且更多地给予回应性的微笑（Rochat & Striano，1999；Tronick，Als，Adamson，Wise，& Brazelton，1978）。9—12 个月的婴儿就已经具备了社会参照能力，当接触到不确定的刺激时，他们会从成年人面孔上寻找对那些刺激的情感信息（Feinman，1982；Moore，& Corkum，1994）。2 岁时，孩子就开始对他人的悲伤作出富有情感的回应，表现为帮助、安慰和分担（Rheingold，Hay，& West，1976；Zahn-Waxler & Radke-Yarrow，1990）。

多数自闭症儿童对他人的情感状态缺乏敏感性。相关研究表明，当成年人面部呈现悲伤情绪时，相比精神发育迟滞或正常儿童来说，自闭症儿童给予的关注较少（Bacon et al.，1998；Charman et al.，1998；Dawson，Meltzoff，Osterling，& Rinaldi，1998；Dawson，Toth et al.，2004；Sigman et al.，1992）。对这些行为的进一步研究表明，当试验中包括了中性情绪条件时，自闭症儿童就能区分负性情绪和中性情绪。当检测者呈现悲伤表情时，相比他面无表情的时候，自闭症儿童给予更多的关注。但是与精神发育迟滞儿童相比，自闭症儿童在这两种情况下所给予的关注都相对较少（Corona，Dissanayake，Arbelie，Wellington，& Sigman，1998）。

Dawson 和同事利用事件相关电位（ERPs）来检测自闭症幼儿是否会对不同的情感表现作出不同的反应。在成年人（Elmer & Holmes，2002）、正常儿童（de Haan，Nelson，Gunnar，& Tout，1998）甚至是 7 个月的婴儿身上（Nelson & de Haan，1996）都记录到了对应于不同面部表情的不同 ERPs。为了测评自闭症幼儿的情感感知能力，Dawson 和同事向 3—4 岁的儿童呈现了两张画有面部表情的图片。其中一张为中性表情，另外一张则是恐惧的表情（Dawson，Webb et al.，2004）。和正常发育的儿童相比，自闭症儿童对恐惧表情反应的 N300 潜伏期明显较长。我们记录到的正常儿童对恐惧表情的 ERPs

表现为宽幅负慢波，而自闭症儿童就没有表现出这一点。此外，自闭症儿童对恐惧表情还表现出事件相关电位头皮地形图异常。对恐怖表情反应延迟说明其信息处理速度要大打折扣，而异常的地形图提示自闭症儿童皮质特异化的缺失或皮质区域参与的异常。除此之外，恐惧表情诱发的 N300 潜伏期的个体差异与需要社会注意力的任务操作相关（这种任务检测与事件相关电位测试不在同一天进行）。那些有较好联合注意能力、很少的社会性趋向错误，并且更关注实验人员的悲伤面部表情的儿童，恐惧表情诱发的 N300 潜伏期相对较短。然而 N300 潜伏期与非社会性的任务操作无关。这些研究表明，自闭症儿童对面部情绪刺激的信息加工速度迟缓与其严重的社会注意力受损相关。

动作模仿

模仿能力出现较早，是一种在社交性发展中起关键作用的能力。即使是新生儿也能够模仿人的面部表情（Meltzoff & Moore，1977，1979，1983），而且模仿能力发展迅速，1 岁时婴儿就能够模仿人的动作和手势，譬如挥手。我们把之后婴儿在新情境中模仿观察到的动作称为“顺从模仿”（deferred imitation），婴儿在 1—2 岁时具备了这种模仿能力，虽然有研究者认为这种模仿能力出现的时间可能更早。

我们早就认识到了社交性发展中模仿能力的重要性。模仿能力既是与社会相联系的基础，也是儿童区分自己与他人的基础能力（Eckerman，Davis，& Didow，1989；Meltzoff & Gopnick，1993；Nadel，Guerini，Peze，& Rivet，1999；Trevarthen，Kokkinaki，& Fiamenghi，1999；Uzgiris，1981）。模仿能力能更好地让我们理解他人的目的和意图（Kugiumutzakis，1999；Uzgiris，1999），也很有可能是心智理论发展的基石（Meltzoff & Gopnick，1993；Rogers & Pennington，1991）。模仿能力在象征性游戏（Piaget，1962）、同伴关系（Trevarthen et al.，1999）、语言（Avikainen，Wohlschlager，Liuhanen，Hanninen，& Hari，2003；Charman et al.，2003）和情感交流（Hatfield，Cacioppo，& Rapson，1994）方面也起了很重要的作用。

自闭症的早期核心损害表现为无法自发地模仿他人，尤其是在社交性玩耍情境中（Dawson & Adams，1984；Dawson & Lewy，1989；Rogers，Bennetto，McEvoy & Pennington，1996；Rogers & Pennington，1991；Williams，Whfiten，Suddendorf，& Perrett，2001）。模仿能力能将患自闭症的学步儿童与精神发育迟滞或交流障碍儿童区分开（Stone，Lemanek，Fishel，Fernandez，& Alte-

meier，1990；Stone，Ousley，& Little-ford，1997）。大量研究表明，自闭症儿童在模仿能力的各方面表现都不尽如人意（Rogers，Hepburn，Stackhouse，& Wehner，2003），包括模仿动作（Hertzig，Snow，& Sherman，1989）、面部表情（Loveland et al.，1994）、行事风格（Hobson & Lee，1999）、发声（Dawson & Adams，1984）以及对想象中物体的模仿（Rogers et al.，1996）。

Williams 与同事（2001，假定自闭症儿童模仿缺陷是由于自己－非己映射能力（self-other mapping）缺陷造成的。也就是说，模仿能力缺陷反映了将他人复杂行为内化为自我行为的能力缺陷。Meltzoff 与同事（Meltzoff & Decety，2003；Meltzoff & Gopnick，1993）在"似我"（Like Me）假说中提出了类似的概念。

面孔加工

面孔具有特殊的意义，它为正常发展的婴儿提供了重要的非言语信息交流（Darwin，1872/1965）。婴儿早期就有了面孔识别能力。事实上，新生儿就能够快速识别面孔（Walton & Bower，1993），并且对面孔有了视觉偏好（Goren，Sarty，& Wu，1975）。4 个月的婴儿对正位面孔的识别能力强于其对倒置面孔的识别能力（Fagan，1972），而 6 个月的婴儿对熟悉的面孔与陌生的面孔呈现出不同的 ERPs（de Haan & Nelson，1997，1999）。快满 1 岁的婴儿就能够区分面部表情，察觉他人的眼睛注视方向并注意到他人的情绪表现。这些早期的发展能力，特别是注意力和对面孔注视的反应能力，对后期联合注意能力和社会性趋向互动能力的具备起着至关重要的作用。面孔加工对社会关系和心智理论的发展也起着十分重要的作用（Baron-Cohen，1995；Brothers，Ring，& Kling，1990；Perrett，Harries，Mistlin，& Hietanen，1990；Perrett，Hietanen，Oram，& Benson，1992；Williams et al.，2001）。

自闭症儿童的面孔加工能力受损是一个不争的事实。我们利用周岁生日聚会的录像进行回顾性研究，发现正常发展婴儿与后来被诊断为自闭症的婴儿最明显的区别在于后者对他人不予关注（Osterling & Dawson，1994；也见于 Adrien et al.，1991）。Dawson 与其同事（Dawson，Osterling，Meltzoff，& Kuhl，2000）进行了一个案例分析，该案例中一个婴儿在 1 岁时被诊断患有自闭症，并且在 2 岁时再度被诊断患有自闭症，他的眼神交流是不正常的。在他早期 6 个月时的病例中，医生写道"虽然不时转移视线，但眼神交流较好"，而且他还能作出回应性微笑。在他 9—13 个月时所作的四次测评中，医生对其眼

神的评述是“目光呆滞”“反应弱”“尚属正常”。因此我们得知，该婴儿最初能正常地凝视，正常与异常的分水岭出现在出生后第一年的下半年。分析报告还指出，在此期间该婴儿的社会反应能力降低，其社会性互动能力也被认为具有“排斥性”。

Dawson、Carver 和同事们（2002）利用 ERPs 研究了 3—4 岁的自闭症儿童、发展迟缓儿童和正常儿童的面孔识别能力。该研究还记录到了孩子们在观察熟悉面孔（母亲）和陌生面孔（陌生女性）以及熟悉物体（最喜欢的玩具）和陌生物体（新奇玩具）时的高密度 ERPs。

正常儿童识别新奇面孔和物体时，两个事件相关电位成分的波幅都有所增加。自闭症儿童在识别新奇物体时表现了上述事件相关电位变化，而在识别新奇面孔时事件相关电位无此变化。研究显示，自闭症儿童在 3 岁时就出现了选择性面孔识别障碍。

通过自闭症儿童对面孔记忆的研究，我们发现，和心理和生理年龄相当的儿童相比，处于儿童期中期的自闭症儿童在完成面孔加工任务时表现较差，这些任务包括面孔识别测试（Boucher & Lewis，1992；Boucher，Lewis，& Collis，1998；Gepner，de Gelder，& de Schonen，1996；Klin et al.，1999）和面孔区分测试（Tantam，Monoghan，Nicholson，& Stirling，1989）。当受到面孔视觉刺激（Boucher & Lewis，1992）和非面孔视觉刺激时，正常儿童对前者的记忆更为深刻，自闭症儿童对两者的记忆相差不大（Serra et al.，2003），或对后者的记忆（比如，对建筑物的记忆）相对较好。研究还表明，自闭症儿童在面孔加工过程中会使用一些非正常的策略。处于儿童期中期的正常儿童，（1）当他们看到整张面孔时，能更好地识别面孔的各组成部分；（2）当识别任务中出现了眼睛和嘴巴时，他们的识别更好（Joseph & Tanaka，2003）；（3）与对非面孔视觉刺激记忆相比，他们对正置与倒置的脸的记忆衰退更加明显；（4）他们对正置的脸的关注时间长于对倒置的脸的关注（van der Geest，Kemner，Verbatem，& van Engeland，2002）。然而与正常发展儿童相比，自闭症儿童能更好地识别独立的脸部特征或是局部模糊的脸（Hobson，Ouston，& Lee，1988；Tantam et al.，1989），并且其对下半张脸的记忆强于对上半张脸的记忆（Langdell，1978）。其他关于脸部视觉注意力的研究表明，相比正常儿童，自闭症儿童对面孔核心特征（如眼睛、鼻子）的记忆较差（Klin，Jones，Schultz，Volkmar，& Cohen，2002；Pelphrey et al.，2002；Trepagnier，Sebrechts，& Peterson，2002）。

关于自闭症早期社会性损伤神经基础的假说

上文我们详细讨论了自闭症的早期社会行为损伤。现在我们将讨论自闭症中这些损害可能的神经发展基础。我们描述了1周岁婴儿社会脑通路产生的一般模型，并探讨了自闭症儿童该通路的正常发展轨道是如何损伤的。

关于自闭症早期的社会性损伤至少有两种解释。第一种解释是有可能存在基本的知觉-认知损害。比如，这些损害有可能是一般的能力缺陷，如把某一刺激物的各种特征整合在一起的能力（Dawson, Webb et al., 2002），或形成原型的能力（Klinger & Dawson, 2001），而这些能力对于面孔加工非常重要。这些损害也有可能是专门负责社会信息处理的特定神经机制缺陷，如负责面孔的梭状回（Haxby et al., 1994, 1999; Hofhnan & Haxby, 2000; Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997）、眼球运动的颞上沟（Perrett et al., 1985, 1992; 也可见 Pelphrey & Carter，本书第三章）。原发性知觉缺陷可能会影响到社会脑通路的其他方面，尤其是有赖于社会知觉的那些方面，比如联合注意能力、对情感表达的理解力或言语知觉。

第二种解释是社会动机假说（social motivation hypothesis），它假设存在一个社会动机损伤——即社会相关刺激的情感标识（Dawson, Webb, & McPartland, 2005; Dawson, Carver et al., 2002; Grelotti, Gauthier, & Schultz, 2002; Waterhouse, Fein, & Modahl, 1996）。临床观察和研究发现都为自闭症中的社会动机损伤提供了依据。自闭症的临床诊断标准包括“不主动与他人分享快乐、兴趣和成功”和“缺乏社交和情感互动”（American Psychiatric Association, 1994）。Dawson、Hill、Galpert、Spencer 和 Watson（1990）发现患有自闭症的学龄前儿童在社交互动时很少微笑地看着母亲；而自闭症幼儿在联合注意情境下很少表达积极情感（Kasari, Sigman, Mundy, & Yirmiya, 1990）。

根据这种假说，社会动机的减弱使他们对面孔的关注时间减短，对于其他社会性刺激也是如此，包括人的声音、手势，等等。Dawson 在之前的假说中提到自闭症中的社会动机损伤与患者缺乏对社会性刺激评估的表现有关（Dawson, Carver et al., 2002）。多巴胺系统是负责奖励信息处理的主要神经系统之一（Schultz, 1998）。纹状体和额叶皮质，尤其是眶额皮质中的多巴胺能投射，对调节趋近行为的奖励效应至关重要。依赖于杏仁基底外侧核输入的眶额皮质也参与了奖励评价的形成（Schoenbaum, Setlow, Saddoris, & Gallagher, 2003）。

对社会奖励（如眼神交流）作出反应时，多巴胺奖励系统被激活（Kampe,

Frith, Dolan, & Frith, 2001)。Gingrich、Liu、Cascio、Wang 和 Insel (2000) 认为，伏隔核中的多巴胺 D2 受体对田鼠的社会性依附起着重要作用。Dawson、Munson 和他们的同事 (2002) 报道了自闭症儿童完成与颞内侧回 - 眶侧额叶回路有关的神经认知任务时（如物体反向辨别等），其表现与联合注意受损的程度密切相关。我们认为多巴胺奖励系统的功能障碍，尤其是在社会情境中的功能异常，有可能造成自闭症的社会动机损伤。

催产素及其与多巴胺奖励系统的关系

Waterhouse 和同事 (1996) 认为自闭症催产素系统的功能缺陷会减弱社会联系和社会归属感。Insel (1997) 探讨了肽类（特别是催产素和加压素）对处于社会情境中的多巴胺奖励通路的调节作用。这些肽类能有效地将社会输入与强化系统联系在一起 (Pedersen et al., 1994)。一些动物研究表明，加压素和催产素对促进“社会性记忆”起着十分重要的作用。譬如，催产素敲除小鼠 (oxytocin knockout mice) 的社会性记忆缺陷尤为明显 (Ferguson, Young, Hearn, Insel, & Winslow, 2000; Ferguson, Young, & Insel, 2002; Nishimori et al., 1996)。这些敲除小鼠的研究再度证明了社会性记忆的神经基础有别于其他形式的记忆。有趣的是，当个体最初就存在于熟悉的同类环境中时，其内侧杏仁核中的催产素有利于社会性识别。事实上，催产素和加压素在社会性归属 (social affiliation) (Witt, Winslow, & Insel, 1992)、母性行为 (maternal behavior) (Pedersen et al., 1994)、社会性依附 (social attachment) (Insel & Hulihan, 1995; Winslow, Hastings, Carter, Harbaugh, & Insel, 1993) 等一系列社会行为中起到作用。Insel 和 Fernald (2004) 认为这些肽类通过影响中脑皮质边缘系统多巴胺环路作用于社会行为。中脑皮质边缘叶多巴胺环路能将前下丘脑、腹侧被盖区及伏隔核联系在一起。在社会互动情境中，该环路对调节社会奖励的敏感性起着十分重要的作用。

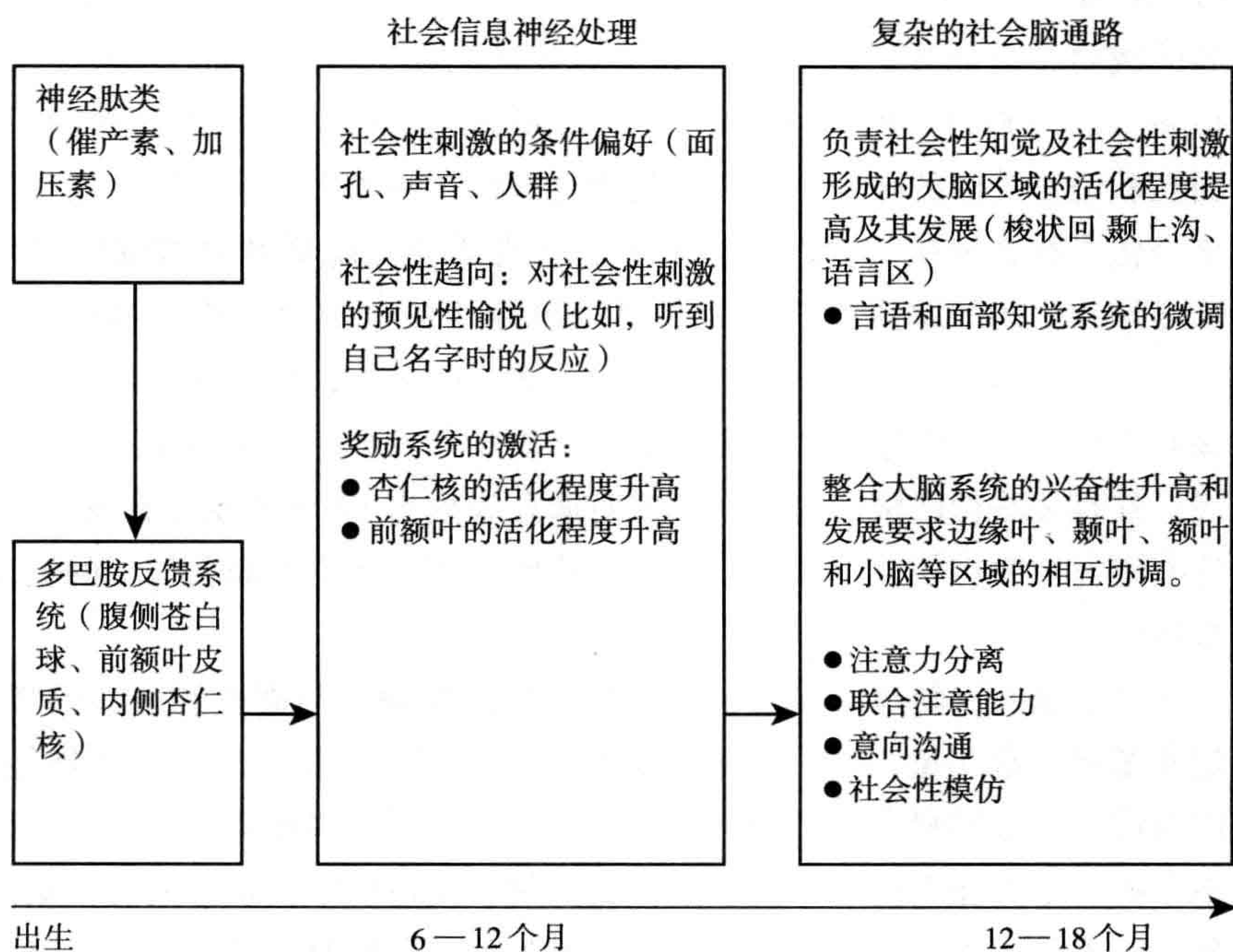
我们假设社会性刺激奖励价值（情感标识，emotional tagging）的减弱可能导致自闭症儿童严重的社会性损伤，并且也会引起自闭症所特有的语言加工损伤。与 Insel、O'Brien 和 Leckman (1999) 等人一样，我们也认为这和肽类（如催产素和加压素）异常相关，这些肽类能调节多巴胺奖励通路，尤其是在社会性互动情境中。

事实上，有证据显示，自闭症常伴有催产素和加压素异常。在一项研究中，我们发现自闭症儿童的血浆催产素浓度较低 (Modahl et al., 1998)。而

在另一项研究中，Kim 与同事（2002）发现了自闭症和 AVPRlA 微卫星之间似乎存在明显的传导失衡（AVPRlA 微卫星：脑中调节加压素作用的 V1a 受体）。很明显，这将是自闭症未来研究中令人感兴趣的领域。

出生后第一年内社会脑通路的出现

Dawson、Webb 和同事（2005）曾描述了一个幼儿早期社会脑通路正常产生的发展模型，强调了奖励系统在社会性脑发展中所起的关键作用（见图 2－1）。在该模型中，通过借用 Insel 及其同事（1999）的研究成果，Dawson 等人认为，多巴胺奖励回路的催产素会明显地调节婴儿早期对社会性刺激的偏好及对此类刺激的关注的形成。上文中提到，正常发育的婴儿容易被周围人群所吸引，尤其是人们的声音、动作和脸部特征（Maurer & Salapatek，1976；Morton & Johnson，1991）。6—7 个月大的婴儿能对社会性刺激作出自发的回应，比如，当听到自己的名字时，他就会转头。



注：本图的发表得到了 Dawson，G. 等的授权（2005）。

图 2－1　社会性奖励在 1 岁儿童社会脑通路形成中的作用

我们认为意志性定向（volitional orienting）部分是因为婴儿预见到了这些社会刺激带来的愉悦（奖励）而产生的。这种类型的互动涉及奖励回路的激活，包括部分前额叶皮质（如眶前额叶皮质），这些区域在奖励特征的形成中发挥着重要作用。在社交性互动情境中，随着接触到的面孔和声音的不断增加，负责面孔和言语刺激的脑皮质分化也得到了发育。该分化包括了知觉系统的微调。此外，负责社会性刺激知觉处理的区域（如梭状回和颞上沟）与负责奖励的区域（如杏仁核）及负责主动行为、注意力的区域（如小脑、前额叶/扣带回皮质）紧密地联系在了一起。通过该联系过程，更复杂的社会脑通路就形成了。反过来，脑回路的发展又能够支撑更复杂的行为，比如，注意力分散、联合注意能力、意向性沟通和延迟模仿。

对自闭症的启示

自闭症最初的症状表现为社会性趋向缺乏（Dawson，Meltzoff，Osterling，Rinaldi，& Brown，1998；Dawson，Toth et al.，2004）。对社会性刺激的关注及其体验的减弱有可能导致面孔加工和语言处理的缺乏（Dawson et al.，2005；Grelotti et al.，2002）。由于脑皮质分化（Nelson，2001）有赖于经验的积累，而对面孔和语言关注的减弱会使专门负责处理面孔和语言的脑区域无法正常分化。该分化失败表现在负责面孔加工中的脑皮质分化降低和异常脑回路的出现，从而导致信息处理速度降低。在两项事件相关电位研究中（McPartland，Dawson，Wlebb，& Panagiotides，2004；Webb，Dawson，Bernier，& Panagiotides，2006），我们发现患有自闭症的幼儿、青少年及成年人对面孔的 ERPs 相对较慢，并且无法像匹配的对照组一样对面孔表现出 ERPs 右侧偏侧化趋势。

这些研究表明自闭症常伴有信息处理速度减缓以及负责面孔加工的脑皮质非典型性分化。

自闭症中脑发展轨道的异常，并不仅仅是因为缺乏与面孔和声音的接触。自闭症儿童和正常儿童一样，在面对面的互动交流中，其父母同样拥抱他们，跟他们说话，给他们喂食。然而，自闭症儿童天生对这些互动不感兴趣，因此他们不会积极地关注面孔和声音或是在更大的社交情境中去观察面孔。最近的研究显示，单纯接触语言并不一定能加速负责语言的脑通路的发展（Kuhl，Tsao，& Liu，2003）。确切地说，言语知觉（speech perception）发展要求婴儿在社会互动情境中去体验语言。婴儿很小时候就能够区分包括母语和其他外语在内的所有语言的语音单位。然而，等他们长到6—12 个月时，随着脑语言知

觉能力的增强，他们识别外语语音单位的能力却下降了（Kuhl et al.，1997）。Kuhl 及其同事（2003）通过让美国婴儿与以汉语为母语的中国人接触，来探讨是否有可能防止这种辨别外语语音知觉能力的下滑。他们发现，只有当婴儿参与到社会性互动情境中时，才可以防止这种能力的衰退。也就是说，当婴儿只是通过听磁带去接受类似的语音刺激，而没有亲历社会互动时，其对外语语言知觉能力的下滑是不可避免的。

若自闭症婴儿无法积极地参与社会性情境组成部分的面孔和言语声调，即使他们较早地接触这类社会性刺激，也不能提高他们的面孔和语言知觉能力。最近的一项研究结果与该观点不谋而合。Kuhl、Coffey-Corina、Padden 和 Dawson（2004）发现，3—4 个月大的自闭症儿童的听觉偏好与正常儿童大相径庭。自闭症儿童更喜欢机械式听觉信号（与人声相仿的电脑合成信号）而不是人声（母亲声音）。这种对机械式语音刺激的偏好，与自闭症儿童语言能力低下、更为明显的自闭症症状以及对人声也表现出异常的 ERPs 密切相关。喜欢母亲声音的自闭症患儿对不同的音素显示出不同的 ERPs 波形，而那些喜欢机械式听觉信号的自闭症儿童却没有类似表现。我们猜测这些自闭症儿童无法将社会和语言刺激带有情感地标记转化为自身相关和奖励，并随之不能引起他们去关注这些刺激，从而阻碍了原本专门负责面孔和语言处理的脑区域皮层的分化。因此，对于这种社会性刺激的知觉微调以及社会性刺激表征的形成也受到了阻碍。所以，一些要求将社会性刺激和协调的意向运动及意志注意（如注意力分散和联合注意能力）整合在一起的复杂行为就无法出现了。

早期干预的潜在影响

如果社会性动机假说是正确的，我们就可以通过早期干预来改善儿童对面孔及人声的关注与体验。该干预旨在使孩子们更好地认识到这些社会性互动的价值与意义。利用 ERPs 检验脑对面孔的反应，我们可以测评该干预对面孔加工能力发展的影响（Dawson & Zanolli，2003）。通过干预，孩子们会更多地使用眼神交流和情感互动，并且他们的联合注意能力也得以提升。这些行为能力的增强可能与其他方面的改善有关系，比如神经面孔处理系统分化度的提高。事实上，基于应用行为分析的干预旨在通过原则学习来提高社会性刺激的奖励价值（见图 2－2）。比如在最早期的干预案例中，治疗师的脸（预先作为中性刺激）有意地与非社会性强化刺激（通常能获取的食物或玩具）放在一起。通过经典条件反射，这张脸逐渐获得了非社会性强化刺激的作用。早期干预可

以通过两种方式加速面孔处理系统的发育：第一，帮助孩子参与到有意义的社会活动中，使他们更积极地关注面孔；第二，通过改变孩子们对面孔的动机性偏好，使他们更深刻地体会到面对面互动交流是富有意义的，从而更频繁地参与其中（Dawson & Zanolli，2003）。

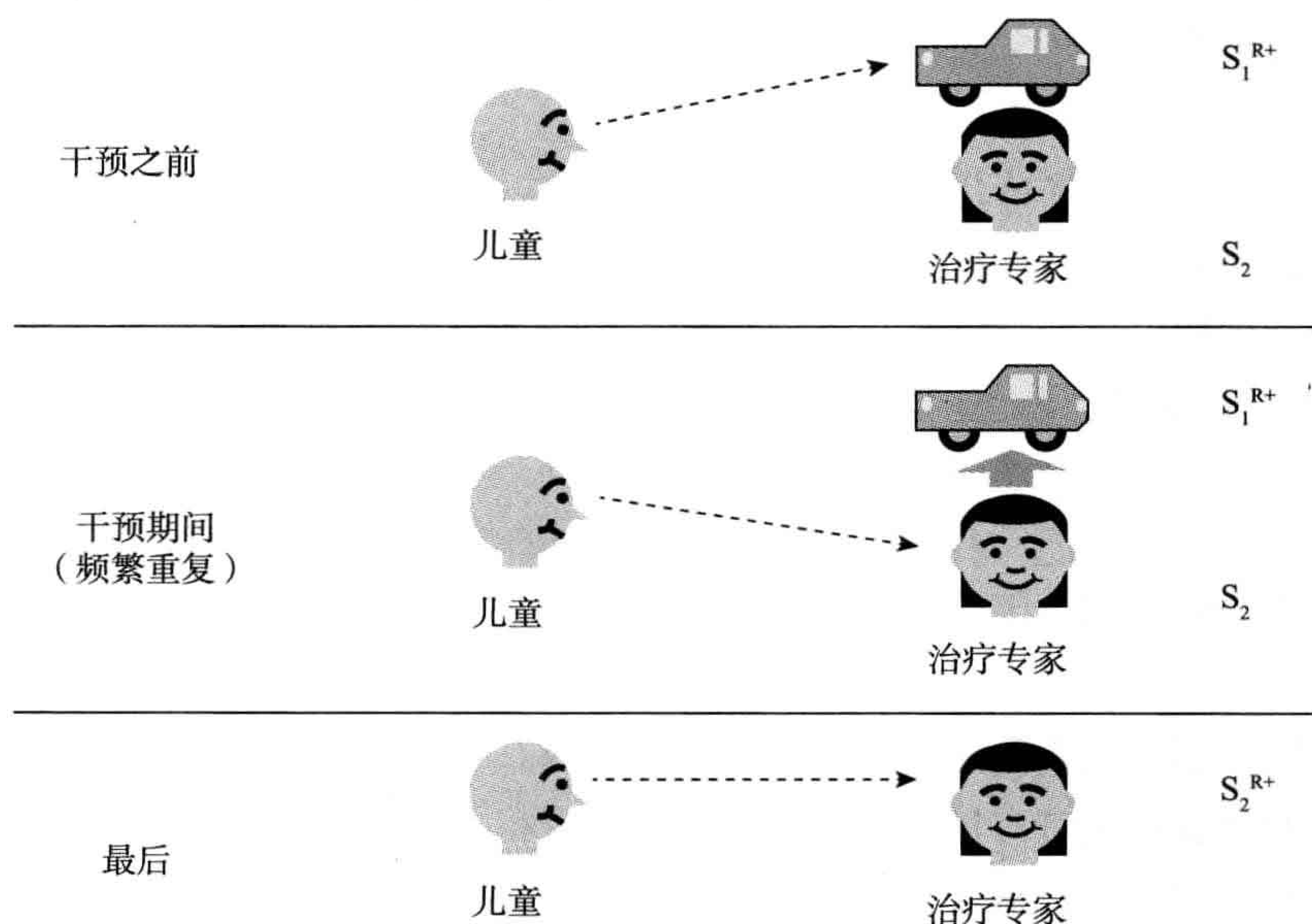


图2－2　自闭症社会性动机获得模型

注：本图的使用得到 Dawson，G. 和 Zanolli，K. 的授权（2003）。参见：Dawson，G.，& Zanolli，K.（2003）. Early intervention and brain plasticity in autism. In G. Bock & J. Goode（Eds.），*Autism：Neural bases and treatment possibilities*（pp. 266－280）. Chichester，UK：Wiley.

在面孔处理系统的可塑性方面，干预时间的选择也有可能产生重要影响。社会性动机及对面孔积极关注的增加对儿童和成人会产生不同作用。比如，患自闭症的成人可以通过面孔关注的训练和面孔处理策略的学习从而受益。尽管这些干预能改进行为表现，但是，其是否能有效改进神经激活方式却不得而知。也就是说，该干预可能对补偿性过程起作用，却未必能激活正常处理机制。相反，鉴于发育中的脑的可塑性，接受早期干预的儿童其行为表现（比如，眼神交流能力、联合注意能力和脸部识别能力的提高）有所改进，并且其脑功能也趋向正常。这种脑功能正常化可反映为自闭症儿童对熟悉和陌生的面孔以及不同音素产生不同反应、神经反应速度和脑皮质分化等形式。这些表现可以在面孔及语言加工测试中的头皮地形图和事件相关电位成分的潜伏期中得以体现。

目前在一项由美国国家精神卫生研究所（NIMH）资助的随机临床测试

中，Dawson通过对患有自闭症的学步儿童实施早期加强的（每周25—30小时，为期两年）行为干预，研究脑功能正常化的可能性。该干预将传统的应用行为分析法和相对轻松的游戏法（该法有助于强化儿童与其伙伴的亲密关系）相结合。我们从理论上认为，对情感互动的重视将有效地改善自闭症社会性动机缺乏。在上文中我们已经讨论了，自闭症社会性动机缺乏从理论上而言会影响社会性及语言刺激表征的形成和存储。

自闭症社会性损伤遗传基础的依据

最后，我们将讨论自闭症社会性损伤遗传基础的最新依据。在研究正常人群过程中，已将社会行为的各个方面与特定的基因联系在一起（Bertolino et al.，2005；Brown et al.，2005；Hariri et al.，2005），但与自闭症相关的风险基因尚待确认。然而，自闭症基因基础的依据的确存在，因为自闭症的遗传因素影响十分明显，据估计，其遗传率在91%—93%（Bailey et al.，1995）。几项研究表明，自闭症在同卵双胞胎中的共同患病率为60%—95%（Bailey et al.，1995；Folstein & Rutter，1977；Ritvo，Freeman，Mason-Brothers，Mo，& Ritvo，1985；Steffenburg et al.，1989），而在异卵双胞胎及同胞兄弟姐妹中的共同患病率要低得多，是3%—7%（August，Stewart，& Tsai，1981；Barley et al.，1995；Bolton et al.，1994；Smalley，Asarnow，& Spence，1988）。同卵双胞胎的共同患病率比同胞兄弟姐妹间的共同患病率要高出许多，并且兄弟间与姐妹间的共同患病率也不相同，这些现象表明了上位效应（epistatic effect）需要10个或更多个基因间的相互作用（Delong & Dwyer，1988；Jorde，Mason-Brothers，Waldmann，& Ritvo，1990；Pickles et al.，1995；Risch et al.，1999；Smalley et al.，1988）。几项连锁研究发现，在一些染色体上有中度的阳性信号，但是这些研究结果并不是完全一致的。

自闭症症状的复杂表型是基因研究中一个较为棘手的问题。自闭症至少有三大类不同的症状群（社会性的、交流的、限制性行为/灵活性），并且这些症状的表现呈现多样化。此外，自闭症表型已经超越了经典自闭症范畴，而成为“极少变异”（lesser variant）表型，目前被称为“自闭症广泛表型”（broader autism phenotype）（Rutter，Bailey，Bolton，& Le Couteur，1993）。许多研究表明，自闭症患者的亲属，包括其父母和兄弟姐妹，患自闭症相关疾病的概率要高得多（Bailey et al.，1995；Bailey，Phillips，& Rutter，1996；Baker，Piven，Schwartz，& Patil，1994；Bolton et al.，1994；Landa，Folstein，&

Isaacs，1991；Landa et al.，1992；Narayan，Moyes，& Wolff，1990；Wolff，Narayan，& Moyes，1988）。例如，Piven 与其同事（Piven，Palmer，Jacobi，Childress，& Arndt，1997；Piven，Palmer，Landa et al.，1997）研究发现，有两个或更多的自闭症患儿的家长，其社会性、交流性损伤及刻板行为的发生率较高。Bolton 和同事（1994）研究表明，在自闭症患者的兄弟姐妹中，10%—20% 的人表现出一些与自闭症相关的症状，包括语言、学习、交流和社会性损伤。

到目前为止，大多数连锁研究都是以定性离散诊断法（qualitative discrete diagnoses）来探究自闭症表型的特点。然而，自闭症易感基因可能引起了该综合征的若干症状，而并不一定会诱发自闭症。从理论上来说，多种与基因相关的性状累积到一定程度就有可能发展成真正的自闭症。如果是这样的话，为了确认与自闭症相关的基因，我们就必须明确这些与基因相关的性状或内在表型，并且掌握它们与特定基因间的关系（Dawson，Webb et al.，2002；Holden，2003）。从生物学和行为学标记来看，自闭症患者的潜在易感性很可能不是离散或是“全或无”的，而是呈连续分布的。

很少有基因研究试图探究与自闭症相关的连续性状。Constantino 及其同事（Constantino，Przybeck，Friesen，& Todd，2000；Constantino，Davis et al.，2003）对此展开研究，他们设计了一个问卷，问卷中将自闭症视为一个连续性性状。他们在对双胞胎的研究中找到了该性状基因基础的相关依据（Constantino，Hudziak，& Todd，2003；Constantino & Todd，2000，2003）。最近，Dawson 与其同事（2006）对自闭症广泛表型进行了定量研究，该研究分别测评了自闭症的几个不同症状群（社会性动机、社会性表达能力、会话技巧和限制性行为/灵活性）和患者开始说话的年龄。自闭症广泛表型症状量表（broader phenotype autism symptom scale，BPASS），通过访谈和直接的行为观察来研究自闭症患者家长和兄弟姐妹的自闭症的相关性状。在访谈中，患儿家长被问及其自身和儿女在功能表现上的情况，访谈者通过直接的互动交流来观察家长和孩子的行为。他们通过直接观察研究非语言行为（如眼神交流），并通过访谈来研究限制性和一贯性行为。我们利用广泛表型症状量表中的相关数据（以 201 个自闭症多发家系的 694 个个体为样本）开展数量性状的基因研究（Sung et al.，2005）。被试者包括核心家庭（在自闭症谱系中至少有两个孩子患病）中家长、先证者以及正常的同胞兄弟姐妹。该研究还利用经谱系调查调整过的多变量多基因模型来分析各性状间的基因和环境相关性及遗传率。在所有被分析的性状中，社会性动机和限制性行为/灵活性的遗传率最高

（分别为0.19和0.16），表明两者很有可能被基因定位。这两种性状间的基因相关性（0.92）也十分明显，说明它们有着相同的基因基础。

有趣的是，我们研究面孔加工时发现，自闭症患者及其家长在该项能力上都表现出不同程度的降低（Dawson, Webb et al., 2005）。正常人在观察面孔时，通常在刺激呈现后170毫秒，右侧颞部会出现一个潜伏期更短且更为明显的事件相关电位负波（这种对面孔刺激敏感的事件相关电位成分被称为N170；Bentin, Allison, Puce, Perez, & McCarthy, 1996; Kanwisher et al., 1997）。如前所述，自闭症患者的N170是非典型的：他们在处理面孔刺激时，与非面孔刺激相比，并没有显示出预期的N170潜伏期优势，并且他们对面孔刺激显示出了双侧的而非单侧的事件相关电位反应（McPartland et al., 2004）。

Dawson、Webb和同事们（2005）研究了自闭症患儿家长在接受标准化Wechsler认知任务（Wechsler cognitive tasks）时的表现，该任务可以测评言语能力（词汇、言语理解）、空间视觉能力（区组设计、物体组装）以及面孔识别能力（对面孔的瞬时记忆）。相对于他们在接受空间视觉和言语任务时的表现，自闭症儿童家长在面孔识别任务中的表现较差；事实上，29%的被试者在面孔识别任务中的得分要比在其他认知任务中的得分低一个标准差（SD）（大于3个百分点）。我们通过记录自闭症患儿家长的一个亚群和无自闭症家族病史的成年人在观看面孔及椅子时的高密度ERPs，发现对照组成人对面孔刺激表现出符合预期的更为明显的右侧N170，而自闭症患儿家长的右侧N170波幅减小（对面孔刺激表现出双侧分布的ERPs波）。此外，对照组成人在观察正位面孔时产生的N170比正位椅子产生的N170潜伏期更短，而自闭症患儿的家长接受正位面孔和椅子刺激时，N170潜伏期无明显差异。基于上述研究，我们可以猜测面孔加工可能是自闭症遗传易感性的一种功能性神经特征标识。

虽然早期的研究表明，对自闭症相关性状的定量分析在基因研究方面是一种颇有前景的研究方法，但在当今情感及社会神经科学的启发下，一种更为精确有效的功能神经特征标识方法终将应运而生。自闭症易感基因的发现让我们在将来能够确诊自闭症易感新生儿，从而对他们进行早期干预。在社会脑通路形成初期，给予自闭症患儿适当的刺激，就可以预防自闭症或至少能有效缓解其症状，尤其是对那些没有并发严重智力低下的儿童。随着我们对社会脑通路的认识的加深，我们的干预将会变得更有目的性，并且集中在社会行为的各个方面，这些方面对获得更复杂的社会性及交流性技巧起着基础和至关重要的作用。

致谢

本章的撰写作为自闭症杰出合作计划的一部分，受到美国国家儿童健康与人类发展研究所（National Institute of Child Health and Human Development, NICHD）的支持（基金号：U19HD34565），同时作为美国国家精神卫生研究所中心计划的一部分，受到美国国家心理健康研究院（National Institute of Mental Health）的支持（基金号：U54MH066399）。

参考文献

Adrien, J., Faure, M., Perrot, A., Hameury, L., Garreau, B., Barthelemy, C., et al. (1991). Autism and family home movies: Preliminary findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 43 –49.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.

August, G. J., Stewart, M., & Tsai, L. (1981). The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *British Journal of Psychiatry*, 138, 416 –422.

Avikainen, S., Wohlschlager, A., Liuhanen, S., Hanninen, R., & Hari, R. (2003). Impaired mirror-image imitation in Asperger and high-functioning autistic subjects. *Current Biology*, 13 (4), 339 –341.

Bacon, A. L., Fein, D., Morris, R., Waterhouse, L., & Allen, D. (1998). The responses of autistic children to the distress of others. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28 (2), 129 –142.

Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., et al. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63 –77.

Bailey, A., Phillips, W., & Rutter, M. (1996). Autism: Toward an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 37, 89 –126.

Baker, P., Piven, J., Schwartz, L., & Patil, S. (1994). Brief report:

Duplication of chromosome 15q11-13 in two individuals with autistic disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24 (4), 529 – 535.

Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind.* Cambridge, MA: Bradford/MIT Press.

Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 551 – 565.

Bertolino, A., Arciero, G., Rubino, V., Latorre, V., De Candia, M., Mazzola, V., et al. (2005). Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5'httlpr genotype and personality style. *Biological Psychiatry*, 57 (12), 1517 – 1525.

Bolton, P., MacDonald, H., Pickles, A., Pios, P., Goode, S., Crowson, M., et al. (1994). A case-control family history of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877 – 900.

Boucher, J., & Lewis, V. (1992). Unfamiliar face recognition in relatively able autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33, 843 – 859.

Boucher, J., Lewis, V., & Collis, G. (1998). Familiar face and voice matching and recognition in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 171 – 181.

Brooks, R., & Meltzoff, A. N. (2002). The importance of eyes: How infants interpret adult looking behavior. *Developmental Psychology*, 38 (6), 958 – 966.

Brothers, L., Ring, B., & Kling, A. (1990). Response of temporal lobe neurons to social stimuli in *maraca arctoides*. *Society of Neuroscience Abstract*, 16, 184.

Brown, S. M., Peet, E., Manuck, S. B., Williamson, D. E., Dahl, R. E., Ferrell, R. E., et al. (2005). A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase – 2 gene biases amygdala reactivity. *Molecular Psychiatry*, 10 (9), 884 – 888.

Carpenter, M., Nagell, K., & Tomasello, M. (1998). Social cognition, joint attention, and communicative competence from 9 to 15 months of age. *Monograph of the Society for Research in Child Development*, 63 (4), 1 – 143.

Charman, T., Baron-Cohen, S., Swettenham, J., Baird, G., Drew A.,

& Cox, A. (2003). Predicting language outcome in infants with autism and pervasive developmental disorder. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 38 (3), 265 – 285.

Charman, T., Swettenham, J., Baron-Cohen, S., Cox, A., Baird, G., & Drew, A. (1998). An experimental investigation of social-cognitive abilities in infants with autism: Clinical implications. *Infant Mental Health Journal*, 19, 260 – 275.

Constantino, J., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., et al. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: Comparison of the social responsiveness scale with the Autism Diagnostic Interview—Revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 427 – 433.

Constantino, J., Hudziak, J. J., & Todd, R. D. (2003). Deficits in reciprocal social behavior in male twins: Evidence for a genetically independent domain of psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 458 – 467.

Constantino, J., Przybeck, T., Friesen, D., & Todd, R. D. (2000). Reciprocal social behavior in children with and without pervasive developmental disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 21 (1), 2 – 11.

Constantino, J., & Todd, R. D. (2000). Genetic structure of reciprocal social behavior. *American Journal of Psychiatry*, 157, 2043 – 2045.

Constantino, J., & Todd, R. D. (2003). Autistic traits in the general population: A twin study. *Archives of General Psychiatry*, 60 (5), 524 – 530.

Corona, R., Dissanayake, C., Arbelle, S., Wellington, P., & Sigman, M. (1998). Is affect aversive to young children with autism? Behavioral and cardiac responses to experimenter distress. *Child Development*, 69, 1494 – 1502.

Darwin, C. (1965). *The expression of the emotions in man and animals.* London: Murray. (Original work published 1872)

Dawson, G., & Adams, A. (1984). Imitation and social responsiveness in autistic children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 12, 209 – 225.

Dawson, G., Carver, L., Meltzoff, A., Panagiotides, H., McPartland, J., & Webb, S. (2002). Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical develop-

ment. *Child Development*, 3 (3), 700 –717.

Dawson, G. , Estes, A. , Munson, J. , Schellenberg, G. , Bernier, R. , & Abbott, R. (2006). Quantitative assessment of autism symptom-related traits in probands and parents: Broader phenotype autism symptom scale. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

Dawson, G. , Hill, D. , Galpert, L. , Spencer, A. , & Watson, L. (1990). Affective exchanges between young autistic children and their mothers. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 18, 335 –345.

Dawson, G. , & Lewy, A. (1989). Arousal, attention, and the socioemotional impairments of individuals with autism. In G. Dawson (Ed.), *Autism: Nature, diagnosis, and treatment* (pp. 49 –74). New York: Guilford Press.

Dawson, G. , Meltzoff, A. N. , Osterling, J. , & Rinaldi, J. (1998). Neuropsychological correlates of early symptoms of autism. *Child Development*, 69, 1276 –1285.

Dawson, G. , Meltzoff, A. N. , Osterling, J. , Rinaldi, J. , & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 479 –485.

Dawson, G. , Munson, J. , Estes, A. , Osterling, J. , McPartland, J. , Toth, K. , et al. (2002). Neurocognitive function and joint attention ability in young children with autism spectrum disorder versus developmental delay. *Child Development*, 73 (2), 345 –358.

Dawson, G. , Osterling, J. , Meltzoff, A. , & Kuhl, P. (2000). Case study of the development of an infant with autism from birth to two years of age. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 21 (3), 299 –313.

Dawson, G. , Toth, K. , Abbott, R. , Osterling, J. , Munson, J. , Estes, A. , et al. (2004). Early social attention impairments in young children with autism: Social orienting, joint attention, and attention to distress. *Developmental Psychology*, 40, 271 –283.

Dawson, G. , Webb, S. , Carver, L. , Panagiotides, H. , & McPartland, J. (2004). Young children with autism show atypical brain responses to fearful versus neutral facial expressions. *Developmental Science*, 7, 340 –359.

Dawson, G. , Webb, S. , & McPartland, J. (2005). Understanding the nature of face processing impairment in autism: Insights from behavioral and electro-

physiological studies. *Developmental Neuropsychology*, 27 (3), 403 -424.

Dawson, G. , Webb, S. , Schellenberg, G. , Aylward, E. , Richards, T. , Dager, S. , et al. (2002). Defining the broader phenotype of autism: Genetic, brain, and behavioral perspectives. *Development and Psychopathology*, 14, 581 -611.

Dawson, G. , Webb, S. , Wijsman, E. , Schellenberg, G. , Estes, A. , Munson, J. , et al. (2005). Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: Implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism. *Development and Psychopathology*, 17, 679 -697.

Dawson, G. , & Zanolli, K. (2003). Early intervention and brain plasticity in autism. In G. Book & J. Goode (Eds.), *Autism: Neural bases and treatment possibilities* (pp. 226 -280). Chichester, UK: Wiley.

de Haan, M. , & Nelson, C. (1997). Recognition of the mother's face by 6-month-old infants: A neurobehavioral study. *Child Development*, 68, 187 -210.

de Haan, M. , & Nelson, C. (1999). Electrocortical correlates of face and object recognition by 6-month-old infants. *Developmental Psychology*, 35, 1113 -1121.

de Haan, M. , Nelson, C. A. , Gunnar, M. R. , & Tout, K. A. (1998). Hemispheric differences in brain activity related to the recognition of emotional expressions by 5-year-old children. *Developmental Neuropsychology*, 14 (4), 495 -518.

Delong, G. R. , & Dwyer, J. H. (1988). Correlation of family history with specific autistic subgroups: Aspergers and bipolar affective disease. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 18, 593 -600.

Eckerman, C. , Davis, C. , & Didow, S. (1989). Toddlers' emerging ways of achieving social coordinations with a peer. *Child Development*, 60 (2), 440 -453.

Eimer, M. , & Holmes, A. (2002). An ERP study on the time course of emotional face processing. *NeuroReport*, 13 (4), 427 -431.

Fagan, J. (1972). Infants' recognition memory for face. *Journal of Experimental Child Psychology*, 14, 453 -476.

Feinman, S. (1982). Social referencing in infancy. *Merrill-Palmer Quarterly*, 28, 445 -470.

Ferguson, J. , Young, H. , Hearn, E. , Insel, T. , & Winslow, J.

(2000). Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nature Genetics*, 25, 284 - 288.

Ferguson, J., Young, H., & Insel, T. R. (2002). The neuroendocrine basis of social recognition. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 23, 200 - 224.

Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297 - 321.

Gepner, B., de Gelder, B., & de Schonen, S. (1996). Face processing in autistics: Evidence for a generalized deficit? *Child Neuropsychology*, 2 (2), 123 - 139.

Gingrich, B., Liu, Y., Cascio, C., Wang, Z., & Insel, T. R. (2000). Dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens are important for social attachment in female prairie voles. *Behavioral Neuroscience*, 114, 173 - 183.

Goren, C., Sarty, M., & Wu, P. (1975). Visual following and pattern discrimination of face-like stimuli by newborn infants. *Pediatrics*, 56, 544 - 549.

Grelotti, D., Gauthier, I., & Schultz, R. (2002). Social interest and the development of cortical face specialization: What autism teaches us about face processing. *Developmental Psychobiology*, 40, 213 - 225.

Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F., et al. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62 (2), 146 - 152.

Hatfield, E., Cacioppo, H., & Rapson, R. (1994). *Emotional contagion*. New York: Cambridge University Press.

Haxby, J., Horwitz, B., Ungerleider, L., Maisog, J., Pietrini, P., & Grady, C. (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: A PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *Journal of Neuroscience*, 14, 6336 - 6353.

Haxby, J., Ungerleider, L., Clark, A., Schouten, J., Hoffman, E., & Martin, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*, 22, 189 - 199.

Hertzig, M., Snow, M., & Sherman, T. (1989). Affect and cognition in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 195 - 199.

Hobson, P., Ouston, J., & Lee, A. (1988). Emotion recognition in autism: Coordinating faces and voices. *Psychological Medicine*, 18, 911－923.

Hobson, R., & Lee, A. (1999). Imitation and identification in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40 (4), 649－659.

Hoffman, E., & Haxby, J. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neuroscience*, 3, 80－84.

Holden, C. (2003). Deconstructing schizophrenia. *Science*, 299, 333－335.

Insel, T. R. (1997). A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry*, 154 (6), 726－735.

Insel, T. R., & Fernald, R. D. (2004). How the brain processes social information: Searching for the social brain. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 697－722.

Insel, T. R., & Hulihan, T. J. (1995). A gender-specific mechanism for pair bonding: Oxytocin and partner preference formation in monogamous voles. *Behavioral Neuroscience*, 109, 782－789.

Insel, T. R., O'Brien, D. J., & Leckman, J. F. (1999). Oxytocin, vasopressin, and autism: Is there a connection? *Biological Psychiatry*, 45, 145－157.

Jorde, L. B., Mason-Brothers, A., Waldmann, R., & Ritvo, E. (1990). The UCLA-University of Utah epidemiology survey of autism: Genealogical analysis of familial aggregation. *American Journal of Medical Genetics*, 36, 85－88.

Joseph, R., & Tanaka, J. (2003). Holistic and part-based face recognition in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44 (4), 529－542.

Kampe, K., Frith, C., Dolan, R., & Frith, U. (2001). Attraction and gaze—the reward of social stimuli. *Nature*, 413, 589.

Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. (1997). The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, 17, 4302－4311.

Kasari, C., Sigman, M., Mundy, P., & Yirmiya, N. (1990). Affective sharing in the context of joint attention interactions of normal, autistic, and mentally retarded children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20, 87－100.

Kim, S. J., Young, L. J., Gonen, D., Veenstra-Vander Weele, J., Cour-

chesne, R., Courchesne, E., et al. (2002). Transmission disequilibrium testing of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A) polymorphisms in autism. *Molecular Psychiatry*, 7 (5), 503 – 507.

Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, 59, 809 – 816.

Klin, A., Sparrow, S., deBildt, A., Cicchetti, D., Cohen, D., & Volkmar, F. (1999). A normed study of face recognition in autism and related disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 499 – 508.

Klinger, L., & Dawson, G. (2001). Prototype formation in children with autism and down syndrome. *Development and Psychopathology*, 13, 111 – 124.

Kugiumutzakis, G. (1999). Genesis and development of early infant mimesis to facial and vocal models. In J. Nadel & G. Butterworth (Eds.), *Imitation in infancy* (pp. 36 – 59). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Kuhl, P., Andruski, J., Chistovich, I. A., Chistovich, L. A., Kozhevnikova, E., Ryskina, V., et al. (1997). Cross-language analysis of phonetic units in language addressed to infants. *Science*, 277, 684 – 686.

Kuhl, P., Coffey-Corina, S., Padden, D., & Dawson, G. (2004). Links between social and linguistic processing of speech in preschool children with autism: Behavioral and electrophysiological measures. *Developmental Science*, 7, 19 – 30.

Kuhl, P., Tsao, F., & Liu, H. (2003). Foreign-language experience in infancy: Effects of short-term exposure and social interaction on phonetic learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100 (15), 9096 – 9101.

Landa, R., Folstein, S., & Isaacs, C. (1991). Spontaneous narrative discourse performance of parents of autistic individuals. *Journal of Speech and Hearing Research*, 34, 1339 – 1345.

Landa, R., Piven, J., Wzorek, M., Gayle, J., Chase, G., & Folstein, S. (1992). Social language use in parents of autistic individuals. *Psychological Medicine*, 22, 245 – 254.

Langdell, T. (1978). Recognition of faces: An approach to the study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 19, 255 – 268.

Loveland, K. , Tunali-Kotoski, B. , Pearson, D. , Bresford, K. , Ortegon, J. , & Chen, C. (1994). Imitation and expression of facial affect in autism. *Development and Psychopathology*, 6, 433 – 444.

Maurer, D. , & Salapatek, P. (1976). Developmental changes in the scanning of faces by young infants. *Child Development*, 47 (2), 523 – 527.

McPartland, J. , Dawson, G. , Webb, S. , & Panagiotides, H. (2004). Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism. *Journal of Child Psychiatry and Psychology*, 45 (7), 1235.

Meltzoff, A. , & Decety, J. (2003). What imitation tells us about social cognition: A rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society*: *Biological Sciences*, 358, 491 – 500.

Meltzoff, A. , & Gopnick, A. (1993). The role of imitation in understanding persons and developing a theory of mind. In S. Baron-Cohen, H. Tager-Flusberg, & D. J. Cohen (Eds.), *Understanding other minds*: *Perspectives from autism* (pp. 335 – 336). Oxford, UK: Oxford University Press.

Meltzoff, A. , & Moore, M. (1977). Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, 198, 75 – 78.

Meltzoff, A. , & Moore, M. (1979). Interpreting "imitative" responses in early infancy. *Science*, 205, 217 – 219.

Meltzoff, A. , & Moore, M. (1983). Newborn infants imitate adult facial gestures. *Child and Development*, 54 (3), 702 – 709.

Meltzoff, A. , & Moore, M. (1994). Imitation, memory, and the representation of persons. Infant Behavior and Development, 17, 83 – 99.

Modahl, C. , Green, L. , Fein, D. , Morris, M. , Waterhouse, L. , Feinstein, C. , et al. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological Psychiatry*, 43, 270 – 277.

Moore, C. , & Corkum, V. (1994). Social understanding at the end of the first year of life. *Developmental Review*, 14, 349 – 372.

Morales, M. , Mundy, P. , & Rojas, J. (1998). Brief report: Following the direction of gaze and language development in 6-month-olds. *Infant Behavior and Development*, 21, 373 – 377.

Morton, J. , & Johnson, M. H. (1991). CONSPEC and CONLERN: A two-

process theory of infant face recognition. *Psychological Review*, 2, 164 – 181.

Mundy, P., & Neal, R. (2001). *Neural plasticity, joint attention, and a transactional social-orienting model of autism.* San Diego, CA: Academic Press.

Mundy, P., Sigman, M., Ungerer, J., & Sherman, T. (1986). Defining the social deficits of autism: The contribution of nonverbal communication measure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 27, 657 – 669.

Nadel, J., Guerini, C., Peze, A., & Rivet, C. (1999). The evolving nature of imitation as a format for communication. In J. Nadel & G. Butterworth (Eds.), *Imitation in infancy* (pp. 209 – 234). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Narayan, S., Moyes, B., & Wolff, S. (1990). Family characteristics of autistic children: A further report. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 20 (4), 523 – 535.

Nelson, C. A. (2001). The development and neural bases of face recognition. *Infant and Child Development*, 10 (1 – 2), 3 – 18.

Nelson, C. A., & de Haan, M. (1996). Neural correlates of infants' visual responsiveness to facial expressions of emotion. *Developmental Psychobiology*, 29, 577 – 595.

Nishimori, K., Young, L., Guo, Q., Wang, Z., Insel, T. R., & Matzuk, M. M. (1996). Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 93, 11699 – 11704.

Osterling, J., & Dawson, G. (1994). Early recognition of children with autism: A study of first birthday home videotapes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 247 – 257.

Osterling, J., Dawson, G., & Munson, J. (2002). Early recognition of one-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation: A study of first birthday party home videotapes. *Development and Psychopathology*, 14, 239 – 251.

Pedersen, C., Caldwell, J., Walker, C., Ayers, G., & Mason, G. (1994). Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic areas. *Behavioral Neuroscience*, 108, 1163 – 1171.

Pelphrey, K., Sasson, N., Reznick, J., Paul, G., Goldman, B., & Piven, J. (2002). Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32 (4), 249 – 261.

Perrett, D., Harries, M., Mistlin, A., & Hietanen, J. (1990). Social signals analyzed at the single cell level: Someone is looking at me, something touched me, something moved. *International Journal of Comparative Psychology*, 4, 25 – 55.

Perrett, D., Hietanen, J., Oram, M., & Benson, P. (1992). Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. In V. Bruce & A. Cowey (Eds.), *Processing the facial image* (pp. 23 – 30). New York: Clarendon Press.

Perrett, D., Smith, P., Mistlin, A., Chitty, A., Head, A., Potter, D., et al. (1985). Visual analysis of body movements by neurons in the temporal cortex of the macaque monkey: A preliminary report. *Behavioral Brain Research*, 16, 153 – 170.

Piaget, J. (1962). *Play, dreams and imitation in childhood.* New York: Norton.

Pickles, A., Bolton, P., MacDonald, H., Bailey, A., Le Couteur, A., Sim, C. H., et al. (1995). Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: A twin and family history study of autism. *American Journal of Human Genetics*, 57, 717 – 726.

Piven, J., Palmer, P., Jacobi, D., Childress, D., & Arndt, S. (1997). Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*, 154, 185 – 190.

Piven, J., Palmer, P., Landa, R., Santangelo, S., Jacobi, D., & Childress, D. (1997). Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 398 – 411.

Rheingold, H. L., Hay, D. F., & West, M. J. (1976). Sharing in the second year of life. *Child Development*, 47, 1148 – 1158.

Risch, N., Spiker, D., Loptspeich, L., Nouri, N., Hinds, D., Hallmayer, J., et al. (1999). A genomic screen of autism: Evidence for a multilocus etiology. *American Journal of Human Genetics*, 65 (2), 493 – 507.

Ritvo, E., Freeman, B., Mason-Brothers, A., Mo, A., & Ritvo, A. (1985). Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *American Journal of Psychiatry*, 142, 74 – 77.

Rochat, P. (1999). *Early Social cognition: Understanding others in the first months of life*. Mahwah, NJ: Erlbaum.

Rochat, P., & Striano, T. (1999). Emerging self-exploration by 2-month-olds. *Developmental Science*, 2, 206 – 218.

Rogers, S., Bennetto, L., McEvoy, R., & Pennington, B. (1996). Imitation and pantomime in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders. *Child Development*, 67 (5), 2060 – 2073.

Rogers, S., Hepburn, S., Stackhouse, T., & Wehner, E. (2003). Imitation performance in toddlers with autism and those with other developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44 (5), 763 – 781.

Rogers, S., & Pennington, B. (1991). A theoretical approach to the deficits in infantile autism. *Development and Psychopathology*, 3, 137 – 162.

Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P., & Le Couteur, A. (1993). Autism: Syndrome definition and possible genetic mechanisms. In R. Plomin & G. E. McClearn (Eds.), *Nature, nurture, and psychology* (pp. 269 – 284). Washington, DC: American Psychological Association.

Schoenbaum, G., Setlow, B., Saddoris, M., & Gallagher, M. (2003). Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. *Neuron*, 39 (5), 731 – 733.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1 – 27.

Serra, M., Althaus, M., de Sonneville, L. M., Stant, A. D., Jackson, A. E., & Minderaa, R. B. (2003). Face recognition in children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33 (3), 303 – 317.

Sigman, M., Kasari, C., Kwon, J., & Yirmiya, N. (1992). Responses to the negative emotions of others by autistic, mentally retarded, and normal children. *Child Development*, 63, 796 – 807.

Sigman, M., & Ruskin, E. (1999). Continuity and change in the social

competence of children with autism, Down syndrome, and developmental delays. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 64 (1), Serial No. 256.

Smalley, S. L., Asarnow, R. F., & Spence, A. (1988). Autism and genetics: A decade of research. *Archives of General Psychiatry*, 45, 953 – 961.

Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andresson, L., Gillberg, I., Jakobsson, G., et al. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 405 – 416.

Stone, W., Lemanek, K., Fishel, P., Fernandez, M., & Altemeier, W. (1990). Play and imitation skills in the diagnosis of autism in young children. *Pediatrics*, 86, 267 – 272.

Stone, W., Ousley, O., & Littleford, C. (1997). Motor imitation in young children with autism: What's the object? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25, 475 – 485.

Sung, J. U., Dawson, G., Munson, J., Estes, A., Schellenberg, J., & Wijsman, E. M. (2005). Genetic investigation of quantitative traits related to autism: Use of multivariate polygenic models with ascertainment adjustment. *American Journal of Human Genetics*, 76, 68 – 81.

Swettenham, J., Baron-Cohen, S., Charman, T., Cox, A., Baird, G., Drew, et al. (1998). The frequency and distribution of spontaneous attention shifts between social and nonsocial stimuli in autistic, typically developing, and nonautistic developmentally delayed infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39 (5), 747 – 753.

Symons, L., Hains, S., & Muir, S. (1998). Look at me: 5-month-old infants' sensitivity to very small deviations in eye-gaze during social interactions. *Infant Behavior and Development*, 21, 531 – 536.

Tantam, D., Monaghan, L., Nicholson, J., & Stirling, J. (1989). Autistic children's ability to interpret faces: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 623 – 630.

Trepagnier, C., Sebrechts, M., & Peterson, R. (2002). Atypical face gaze in autism. *Cyberpsychological Behavior*, 5 (3), 213 – 217.

Trevarthen, C. (1979). Communication and cooperation in early infancy: A

description of primary intersubjectivity. In M. Bullowa (Ed.), *Before speech: The beginnings of interpersonal communication* (pp. 321 - 347). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Trevarthen, C., Kokkinaki, T., & Fiamenghi, G., Jr. (1999). What infants' imitations communicate: With mothers, with fathers, and with peers. In J. Nadel & G. Butterworth (Eds.), *Imitation in infancy* (pp. 127 - 185). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Tronick, E., Als, H., Adamson, L., Wise, S., & Brazelton, T. B. (1978). The infant's response to entrapment between contradictory messages in face-to-face interaction. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 17, 1 - 13.

Užgiris, E. (1981). Probing immune reactions by laser light scattering spectroscopy. *Methods in Enzymology*, 74, 177 - 198.

Užgiris, E. (1999). Imitation as activity: Its developmental aspect. In J. Nadel & G. Butterworth (Eds.), *Imitation in infancy* (pp. 209 - 234) Cambridge, UK: Cambridge University Press.

van der Geest, J., Kemner, C., Verbatem, M., & van Engeland, H. (2002). Gaze behavior of children with pervasive developmental disorder toward human faces: A fixation time study. *Journal of Child Psychiatry and Psychology*, 443, 669 - 678.

Walton, G., & Bower, T. (1993). Amodal representations of speech in infants. *Infant Behavior and Development*, 16 (2), 233 - 243.

Waterhouse, L., Fein, D., & Modahl, C. (1996). Neurofunctional mechanisms in autism. *Psychological Review*, 103, 457 - 489.

Webb, S. J., Dawson, G., Bernier R., & Panagiotides, H. (2006). ERP evidence of atypical face processing in young children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 881 - 890.

Werner, E., Dawson, G., Osterling, J., & Dinno, J. (2000). Recognition of autism before 1 year of age: A retrospective study based on home videotapes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30, 157 - 162.

Williams, J., Whiten, A., Suddendorf, T., & Perrett, D. (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 25 (4), 287 - 295.

Winslow, J., Hastings, N., Carter, C. S., Harbaugh, C. R., & Insel, T. R. (1993). A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature*, 365, 545 – 548.

Witt, D. M., Winslow, J., T., & Insel, T. R. (1992). Enhanced social interactions in rats following chronic, centrally infused oxytocin. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 43 (3), 855 – 861.

Wolff, S., Narayan, S., & Moyes, B. (1988). Personality characteristics of parents of autistic children: A controlled study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29, 143 – 153.

Zahn-Waxler, C., & Radke-Yarrow, M. (1990). The origins of empathic concern. *Motivation and Emotion*, 14, 107 – 130.

第三章

自闭症社会知觉缺陷的脑机制

Kevin A. Pelphrey
Elizabeth J. Carter

自闭症是一种严重的广泛神经发展障碍，主要特征是发展过程各异的三方面能力障碍：（1）社会性交互和参与能力障碍；（2）交流和语言能力障碍；（3）刻板及重复性行为与兴趣狭窄（American Psychiatric Association，1994；也参见 Dawson & Bernier，本书第二章）。自闭症患者在这三方面能力的缺陷程度因人而异。比如，在社会症状方面，自闭症患者可能表现为对人际交流完全不感兴趣，但也可以表现在处理复杂的社会关系、理解社会情境或是察觉他人意图时的细微障碍。在语言能力缺陷上可以表现为缄默症或是轻微的语言应用能力缺陷。在限制性、重复及刻板行为和兴趣方面，有的自闭症患者偏好单调的事物，或是喜欢做些简单的动态刻板行为，而有的患者在从事一些极其复杂烦琐的事情时一旦被干扰，就会感到非常痛苦。自闭症患者不仅在以上三方面的表现存在差异，他们的智力水平也呈现出巨大差异：多数自闭症患者智力水平低下，但也有部分患者智商正常甚至较高。

如果严格参照自闭症诊断标准，自闭症的发病率为2‰—3‰（Fombonne，1999）；但是如果将其他障碍，如 Asperger 综合征和普遍的发育障碍（不包括其他的特殊障碍）（Folstein，Rosen，& Sheidley，2001）也算在自闭症内的话，那么自闭症的发病率就要高很多。这些发育障碍与自闭症有着许多相同特点，如早期的社交能力缺乏，但是它们的症状与自闭症又不完全吻合。如将自闭症广义表型也包括进来，那么自闭症范围将进一步扩大。自闭症广义表型是指那些不满足自闭症诊断标准，却又在上述三种主要能力上表现出轻微缺陷的

病人（Folstein & Rutter，1977；Piven，2001）。在自闭症患病的研究中，Folstein 和 Rutter（1997）发现了双胞胎中自闭症广义表型的同病率比较高。在此基础上，他们认为可以用以下事实来支持自闭症的基因易感性：自闭症的非患病亲属也具有类似但较为轻微的自闭症症状。在自闭症患者的双亲身上，此类症状包括语言及交流的轻微障碍（Landa et al.，1992；Piven，Palmer，Jacobi，Childress，& Arndt，1997）、社会性损伤和某些性格特征（比如，高傲和呆板；Murphy et al.，2000；Piven et al.，1994；Wolff，Narayan，& Moyes，1988），以及高发的抑郁和社会恐惧症（Piven & Palmer，1997，1999）。另外，我们在自闭症患者双亲（Hughes，Leboyer，& Bouvagd，1997）及其兄弟姐妹（Hughes，Plumet，& Leboyer，1999）身上也发现了执行功能缺陷。

与正常人相比，单卵双胞胎的同病率及其家人的复发率相对较高，这意味着自闭症有一个明显的遗传成分（Cook et al.，1998；Bailey et al.，1995），其遗传率为60%—70%（Veenstra-VanDerWeele，Cook，& Lombroso，2003）。另外，符合自闭症诊断标准的男性要比女性多得多，男女比率高达4:1（Wing，1981；Yeaggin-Allsopp et al.，2003）。这种性别差异可能是相对非直接的，比如，它可能是性腺类固醇起作用的结果；但它也可能是一种直接因素，如神经元中性染色体的蛋白质表达不同。大约10%的自闭症患者还伴有其他基础疾病，如脆性X染色体综合征（fragile X sydrom）、结节性硬化症（tuberous sclerosis）或Smith-Lemli-Opitz综合征（Bailey，Hatton，Skinner，& Mesibov，2001；Baker，Piven，& Sato，1998；Martin et al.，2001）。而那些没有其他疾病的患者（即原发性自闭症），其发病机制可能是几种基因相互作用的结果（Pickles et al.，1995；Risch et al.，1999）。

虽然自闭症患者所受的损害程度因人而异，但是有证据显示社交缺陷是自闭症的首要特征（Kanner，1943；Wing & Gould，1979），并且它是自闭症及其相关障碍所特有的。事实上，早期出现的社会参与问题会引起发育迟缓，而发育迟缓又会导致我们常见的交流延迟和交流缺陷。比如，将猴子进行社会隔离的话，猴子就会表现出刻板和重复性行为，正如我们在自闭症患者身上见到的一样（如Cross & Harlow，1965）。此外，社交知觉（social perception）缺陷（包括视觉联结注意）也是自闭症早期的重要标志（Baron-Cohen，1995；Dawson，Munson et al.，2002；Lord et al.，1997；Sigman et al.，1999）。发展心理学的研究和理论表明，认知操作（包括执行功能和学习策略）是在社会和文化互动的背景中形成的（如Fischer & Bidell，1998；Rogoff，1990；Valsiner，1987；Vygotsky，1978），而自闭症儿童却不愿意参与到这些情境中。

这里我们回顾一下日益增多的自闭症中特定社交功能缺陷的神经基础的知识。

社交知觉是指通过分析注视方向、身体移动和其他类型的生物运动，来判断他人的意图的初始阶段（Alison，Puce，& McCarthy，2000）。这个概念属于认知技能范畴，不同的实验室将其称为社会认知、社会关注、思维理论或心智化。社交知觉的本质是“意向态度”，是指人们在揣测或预见他人行为时所作的臆断，这一概念是由哲学家 Dennett（1987）提出的。

它的作用原理如下：首先你确定一个理性主体，该主体的行为可以被预知；接着根据该主体所处环境及其目的，你推断出其应有的信念；之后你用同样的方法推断出其应有的欲望；最后预测出该理性主体在其信念的引导下，为了进一步达到目的而采取的行动。对其信念和欲望稍进行推理，你就能判断出该理性主体将会做什么，也就是你对其未来行为的预测（p. 17）。

这里 Dennett 很有说服力地描述了正常发育人群在社交知觉中一系列快速、自发的过程。

社交知觉异常是自闭症的显著特征，比如，自闭症儿童无法识别点状光源下的生物动作（Flake，Turner，Smoski，Pozdol，& Stone，2003；Klin，Jones，Schultz，& Volkmar，2003）。此外，自闭症患者观察面孔的方式与正常人也不一样：很多研究显示自闭症患者对说话者眼睛的关注时间较短，而对说话者嘴巴及身体的关注时间较长（Klin，Jones，Schultz，Volkmar，& Cohen，2002；Pelphrey et al.，2002），另外自闭症患者比较难识别人的表情（Adolphs，Sears，& Piven，2001；Pelphrey et al.，2002），尤其是人恐惧和愤怒时的表情。Baron 和 Cohen（1995）做了一个实验来说明自闭症的社交知觉缺陷的实质。实验人员出示了一组图片，图中卡通人 Charlie 的脸（见图 3－1）正盯着四种糖果中的某一种看，实验人员要求孩子们找出 Charlie 喜爱的糖果。正常发育儿童和精神发育迟滞儿童一下子就指出了 Charlie 正注视着的糖果。这种反应表明他们将目光注视方向与社会心理意义联系在一起。他们从 Charlie 目光注视的方向推断出 Charlie 喜欢的糖果。而自闭症儿童却无法选出 Charlie 正注视着的糖果。

我们不能简单地认为该缺陷是因为患儿无法察觉目光注视方向引起的。在另一项实验中，实验人员向被试儿童展示一些面孔，这些面孔中有些注视着他们，有些则不注视他们。当被试儿童被问道“谁在看你们?”时，自闭症儿童、正常儿童及精神发育迟滞儿童表现相当。也就是说，自闭症儿童能察觉出目光注视方向，却无法据此推断他人的心理状态。

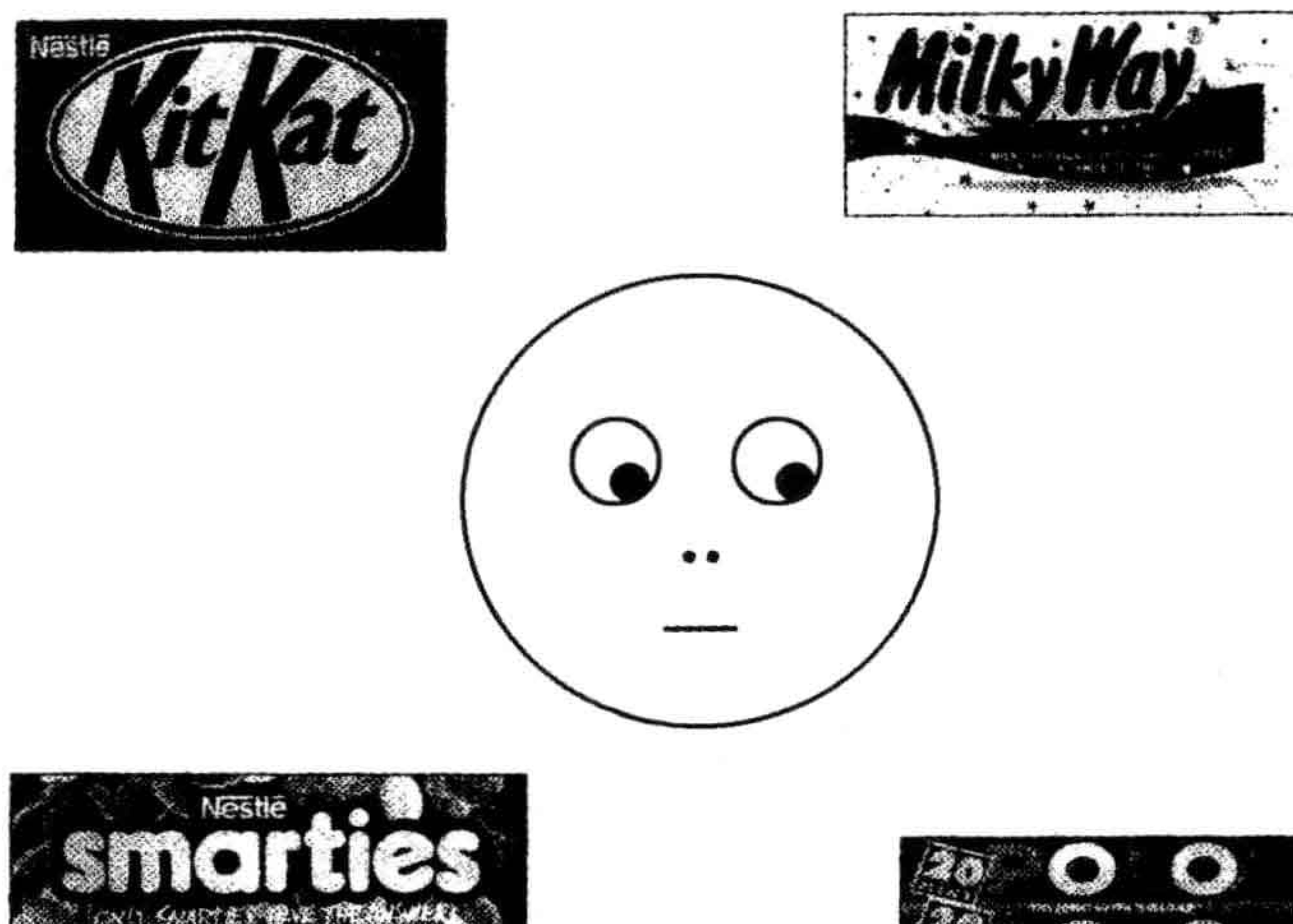


图 3－1　Baron-Cohen 的刺激样本（1995）。实验要求自闭症儿童和正常儿童找出“Charlie”喜欢的糖果。正常儿童正确地指出 Charlie 最喜欢的糖果就是他注视着的糖果，但自闭症儿童不能够利用 Charlie 的眼部信息作出正确的判断。该图获 MIT 出版社允许，作了适当修改（Baron-Cohen，S.（1995）. *Mindblindness：An essay on autism and theory of mind.* Cambridge，MA：MIT Press.）。

在发展分析的行为及认知水平上，我们对社会知觉缺陷已进行了大量的描述，但是对自闭症社会知觉功能障碍的神经基础却知之甚少。认知神经科学家试图确定正常发育儿童的脑中负责社会知觉和认知的一组关键区域，目前他们认为一般是杏仁核（amygdale）、颞上沟（superior temporal sulcus）和梭状回（fusiform gyrus）这三个部分（见图 3－2）。最近研究脑与行为关系的技术的进步，使得研究者可以将自闭症中特定缺陷与脑结构中具体功能障碍联系在一起。本章我们将集中讨论两种认知神经科学方法：功能磁共振成像和神经心理学标记任务。

功能磁共振成像运用了一种叫做“血氧水平依赖”（BOLD）的技术来对比的脑内在特征。通过跟踪脑中不同区域的血氧水平依赖信号的变化，功能磁共振成像能对区域性脑活动进行间接评估。这种体内成像法能在大样本的人群中重复使用，因为它是无创的并且不依赖放射辐射。这种方法也可以用于标记任务中。标记任务通过对比正常被试者和脑损伤的被试者，来探究受损神经结构的功能。研究人员可以将这些方法结合在一起，从而更好地认识自闭症相关疾病中功能异常的神经结构。在此认识基础上，我们正在研究自闭症的神经生理模型，以及可用于描述行为及治疗结果的个体差异的可能机制。

本章中我们详细描述了社交知觉及自闭症社交知觉缺陷下的脑机制。首先，我们采用解析的方法，分别探究了上述三种社交脑结构的独立作用。我们

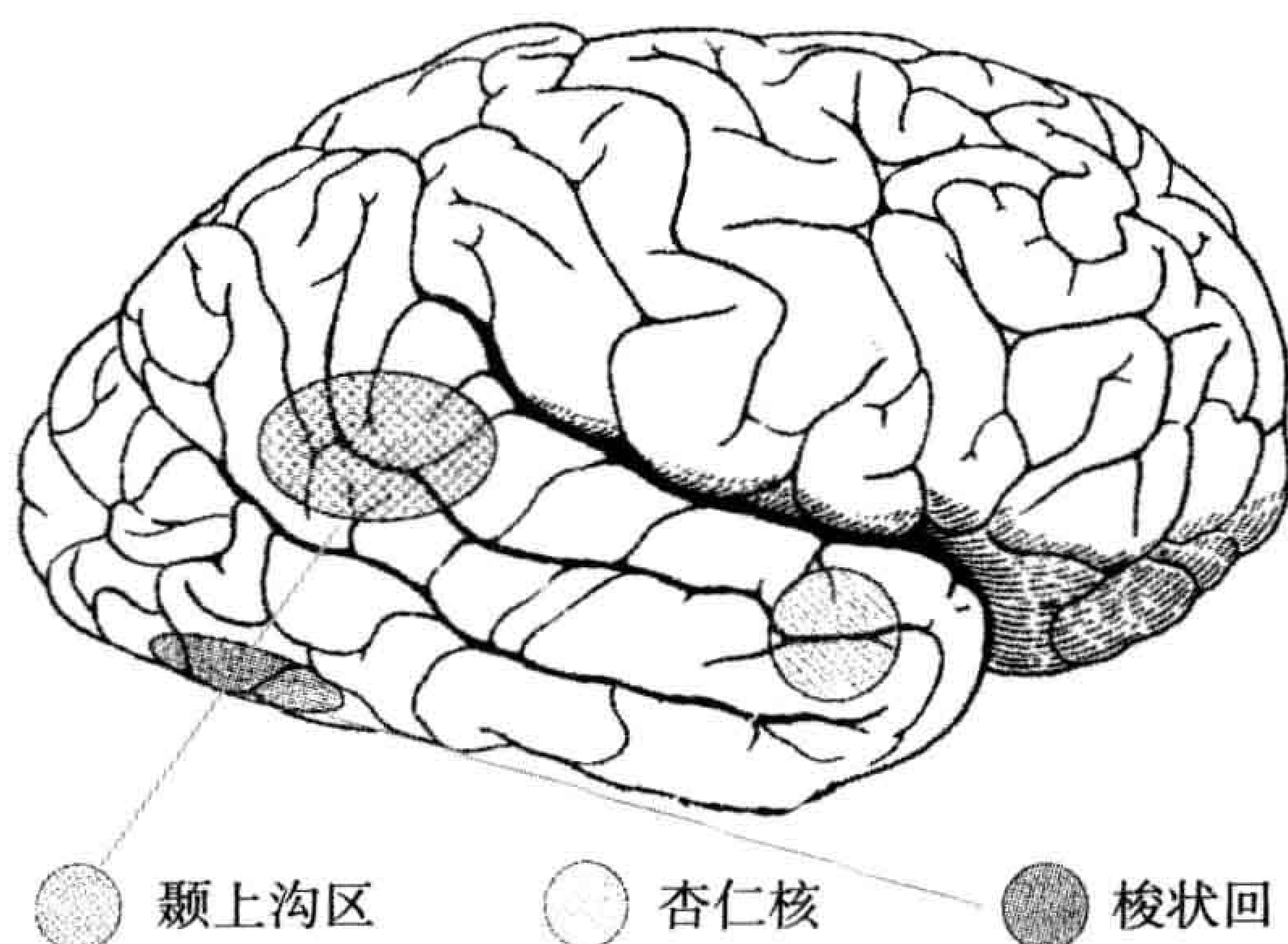


图 3－2　对自闭症中社交缺陷的认知神经科学起至关重要作用的脑结构。颞上沟与自闭症中的目光注视处理、声音知觉及意向归因缺陷相关。杏仁核（为了解释清楚将其投射到脑表面）与自闭症中的情感认知及心智理论缺陷相关。梭状回的活性水平较低被认为是自闭症中面孔处理缺陷的机制。本图片获得 John Wiley 和 Sons 出版社的授权，图片来源于 Pelphrey，K.，Adolphs，R. 和 Morris，J. P.（2004）发表的 Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism，Mental Retardation and Developmental Disabilities Researcb Review，10（4），259－271。

的目的是确定不同脑区域在社交知觉中的功能意义。然后以此为背景，我们呈现一些与自闭症中每个脑结构有关的平移研究，并将这些发现进行比较，如果有可能的话，我们还将把自闭症与非人类灵长类动物、正常人、神经损伤患者进行比较。在分别探讨了各个脑结构的作用之后，我们采取了整体的研究方法来加深我们对社会脑在神经回路水平上是如何运行的认识（即上述三种脑结构在正常和异常的功能联结上的特征）。在本章中，我们强调了发展性研究方法的优点，并且提出了未来研究的几个方向。最后我们探讨了自闭症认知神经科学对教育干预和治疗方法的启示。

杏仁核

杏仁核是脑中一个复杂的结构，至少由 13 个不同核团构成，并且与其他脑结构紧密相连，包括丘脑（thalamus）、海马体（hippocampus）、脑干（brainstem）、前脑基底部（basal forebrain）和屏状核（claustrum）（Amaral & Insausti，1992；Amaral，Veazey，& Cowan，1982）。Brothers（1990）认为杏仁核是神经回路的重要组成部分，它与颞上沟、颞上回、眶额皮质（orbito-

frontal cortices）构成了社交知觉及社交认知的神经生物学基础。杏仁核在一系列社会性相关行为中起着重要作用，动物实验为我们在这方面提供了强有力的证据。比如，在老鼠实验中，LeDoux（1996）发现杏仁核对恐惧调节起着非常重要的作用，恐惧调节也就是恐惧相关反应的习得，当给被试动物呈现一个不同寻常且非常令人厌恶的刺激时，其通常会出现恐惧相关反应。此外，在非人类灵长类动物中，比如，猴子杏仁核中的神经元对刺激物的基本动机含义及其复杂社会性含义都能作出反应（Brothers，Ring，& Kling，1990；Rolls，1992）。通过对猕猴杏仁核双侧损害的研究，我们认识到发展性研究的重要性。杏仁核及周边颞中回结构受损的成年猕猴往往更为温顺，且伴有不正常的食物偏好及性行为（Brown & Schafer，1888；Kluver & Bucy，1938，1939）。杏仁核受损的两周大的猕猴对恐惧刺激没有丝毫畏惧，但在与同类进行社交性互动时却表现得异常地害怕，如大声尖叫、表情痛苦（Prather et al.，2001）。双向内侧颞叶受损的新生猕猴，包括杏仁核，所受影响更为严重，往往表现出类似自闭症的症状，如眼神交流减少、动作僵硬及社交回避（Bachevalier，1994，1996；Bachevalier & Mishkin，1994）。

上述研究缺乏对受损程度及种类的细致考虑，因而稍显不足。我们采用了一种更加精细的方法来研究受损脑区，即鹅膏蕈氨酸法。虽然鹅膏蕈氨酸能破坏脑区中的神经元，但能完整保留通过该区的轴突。研究人员用该技术造成了成年恒河猴的双侧杏仁核损伤模型，这些损伤后的猴子与未受损的同类对照组相比，它们更容易被接近，以及接受二元社交互动，在面对新奇的恐怖刺激时缺乏正常的恐惧行为（Emery et al.，2001；Prather et al.，2001）。这些研究结果表明，杏仁核的主要作用是能够对环境中的危险及威胁作出判断。

对人类的损伤及功能神经影像研究表明，杏仁核在社会知觉及社会行为方面起着重要作用。比如，杏仁核受损的人常伴有社会信息处理缺陷，包括情感的识别和判断困难，尤其是恐怖的识别和判断（Adolphs，Tranel，Damasio，& Damasio，1994；Anderson & Phelps，2000；Broks et al.，1998；Sprengelmeyer et al.，1999）。在神经影像研究中，当被试者看到恐怖的面孔表情时，即使不被要求描述该刺激表达的情感，其脑中的杏仁核也会被激活（Breiter et al.，1996；Morris et al.，1996）。

Whalen 及同事（1998）向被试者短暂地呈现了恐怖面孔之后迅速将其遮盖，发现被试者的杏仁核仍被激活，这一现象表明杏仁核的信息处理是快速并且自动的。Whalen 及同事（2004）在最近的一项研究中发现，当被试者仅看

到恐惧的眼巩膜时其杏仁核也作出反应，表明单单只是眼部情感信息就足以诱发杏仁核激活。

杏仁核受损的病人在社会判断上的表现也大打折扣。当被要求判断照片中人物的性格时，与杏仁核未受损的控制组相比，这些杏仁核受损病人认为照片中的人更可信赖且更具亲和力（Adolphs，Tranel，& Damasio，1998）。在完成该项任务时，正常人的杏仁核、颞上沟、眶额皮质和岛叶皮层都被激活（Winston，Strange，O'Doherty，& Dolan，2002）。这一发现进一步表明了从动物实验中得出的假设是正确的，该假设认为杏仁核能对危险及威胁作出判断（Adolphs et al.，1999；Adoiphs，Damasio，Tranel，Cooper，& Damasio，2000）。

我们通过几项功能神经影像实验来研究杏仁核在自闭症中的作用（见表3－1）。第一个实验是由Baron-Cohen及同事（1999）完成的，在实验中他们研究了被试者能否在仅看到人眼的情况下判断此人的心理情感状态。他们发现高功能自闭症患者在完成此项任务时，行为学表现较差（Baron-Cohen，Jolliffe，Mortimore，& Rob-ertson，1997）。在进行功能成像研究时，正常被试者在完成上述任务时，其左侧杏仁核、颞上回及岛叶均被激活。但是高功能自闭症患者在完成任务时前额皮质和杏仁核的激活不明显。

Critchley及同事（2000）对比了正常人群和自闭症患者在完成面孔情绪表达任务的两种不同版本时的表现，第一个版本要求被试者判断面孔表情（显性情感处理任务），第二个版本要求被试者作出性别辨认（隐性情感处理任务）。与其他被试者不同，自闭症患者在完成显性任务时，其梭状回未被激活，而在完成隐性任务时，其左杏仁核也未被激活。之后的一项研究探讨了正常儿童和青少年与患自闭症的儿童及青少年在完成两项不同任务时的杏仁核激活情况，这两项任务分别是情感标记和表情匹配（Wang，Dapretto，Hariri，Sigman，& Bookheimer，2004）。在完成标记任务时，被试者之间未出现明显的组间差异，但在完成匹配任务时，自闭症患者的梭状回激活水平较低，楔前叶激活水平较高。在正常人中，杏仁核的激活水平受到任务的调节；但在自闭症患者中该调节却不存在。总之，这些研究表明，在社交知觉处理中自闭症患者的杏仁核功能在不同激活水平和在不同任务背景下所作的调节都出现异常。

表3－1　自闭症社交脑结构的功能神经影像研究小结

研　究	刺　激	主要发现
杏仁核		
Baron-Cohen等（1999）	从眼部区域推测人的心理状态	杏仁核激活减弱
Critchley等（2000）	面孔情绪表达的内隐和外显处理	在内隐任务中，杏仁核未被激活；而在外显任务中，梭状回也未被激活
Wang等（2004）	情绪表达的面孔标记及匹配	杏仁核的激活不受任务要求调控
Dalton等（2005）	情绪面孔表达和面孔识别的加工	杏仁核的激活水平与眼部区域的视觉注视呈正相关
颞上沟		
Castelli等（2002）	观看能诱发各种不同心理状态的几何动画	右侧颞上沟激活减弱；颞上沟与视觉皮层间的功能连接性减弱
Boddaert等（2003）	倾听人的口语声音	半球优势翻转；负责言语知觉的左部颞区激活减弱
Gervais等（2004）	倾听人的口语声音	双侧颞上沟、颞上回的激活降低
Pelphrey等（2005）	分析目光注视转移所表达的意图	缺乏负责一致及不一致目光转移的右后颞上沟区域的情境调节
梭状回		
Schultz等（2000）	面孔与物体识别	在面孔加工过程中，颞下回激活增强；右侧梭状回激活减弱
Critchley等（2000）	面孔情绪表达的内隐及外显处理	在内隐任务中，杏仁核未被激活；而在外显任务中，梭状回也未被激活
Pierce等（2001）	观看面孔和物体	双侧梭状回激活减弱；特异区域活性增强（比如，前额皮质、枕部皮质、前梭状回）
Hubl等（2003）	观看面孔和复杂图案	面孔处理过程中梭状回激活减弱；枕叶中部激活增强
Hadjikhani等（2004）	观看面孔和物体	梭状回激活水平正常

续表

研　究	刺　激	主要发现
Pierce 等（2004）	观看熟悉与陌生的面孔	梭状回激活水平正常
Dalton 等（2005）	面孔情绪处理及面孔识别	梭状回激活水平与眼部区域的视觉注视呈正相关

注：以上概述的主要成果是来自对自闭症和非自闭症被试者的初步对比研究。

通过神经心理标志任务来比较自闭症和杏仁核受损的患者，我们发现了一些关于自闭症中杏仁核作用的间接证据。Adolphs 及同事（2001）对比了高功能自闭症被试者和一个杏仁核双侧局部受损的女病人（该病人名叫 S. M.）。自闭症患者和病人 S. M. 在对图片中出现的陌生人进行可信赖度和可亲近性评价时，他们都作出了类似的异常的社会判断，与正常对照组相比，他们都认为那些陌生人更加可信。同样的是，他们对负性情绪的面孔表情判断也表现得非常差，特别是在处理恐惧和危险表情时。Adolphs 及同事（2005）对病人 S. M. 的视觉扫视路径进行了研究，并结合自闭症中异常的面孔扫视路径相关数据后发现，两者共同的社会知觉异常有着某个潜在机制。眼动追踪数据表明病人 S. M. 在观看人的面孔情感表情时不能注视其眼睛（见图 3－2）。同样，Pelphrey 及同事（2002）发现自闭症在判断人的情感表情时也没有利用眼睛表达的信息（见插图 3－1）。值得注意的是，当 Adolphs 及同事要求病人 S. M. 关注眼睛时，她能短暂地识别恐惧情绪，但当她忘记了该要求时，情绪识别缺陷又显现出来。实验操作是否能影响自闭症患者的情感判断有待确认。但在另外一项实验中，Dalton 及同事（2005）结合了眼部追踪和功能磁共振成像技术，发现了自闭症患者及正常人群对眼部区域的关注度和杏仁核的激活水平呈正相关。他们认为杏仁核能引导人的视觉系统去搜寻并关注作为重要社会刺激物的眼睛。是否因为杏仁核的问题导致了自闭症的眼区视觉追踪障碍尚有待验证。

颞上沟区域

颞上沟在社会知觉和社会认知中的作用已经成为研究的热点（Allison et al.，2000）。

和杏仁核一样，我们也在人类和非人类灵长类中对颞上沟展开了研究。猴

子的目光注视方向能表明其在猴群中的统治或服从地位，并且是其脸部表情的重要组成部分（Emery，Lorincz，Perrett，Oram，& Baker，1997）。Campbell、Heywood、Cowey、Regard 和 Landis（1990）发现猴子能准确地区分目光注视方向的细微改变，而颞上沟受损的猴子却无法做到这一点。同样，他们发现面孔失认症患者在该任务中也表现出相同的缺陷。Perrett 和同事通过单个神经元记录，发现恒河猴颞上沟的部分区域对头部方向和目光注视方向（Perrett et al.，1985，1989）、手的运动（Perrett et al.，1989）、头的运动（Hasselmo，Rolls，Baylis，& Nalwa，1989）及整个身体的运动（Oram & Perrett，1996）作出反应。该研究也表明了恒河猴的颞上沟在其社会注意中起到非常关键的作用，因为颞上沟能处理其他猴子的知觉指向和其行为发生的情境（Perrett，Hietanen，Oram，& Benson，1992）。在此基础之上的研究发现，颞上沟中的某个区域（颞上沟多种感觉区）可以整合复杂社会刺激的听觉和视觉组分（Cusick，1997）。

在人脑中，颞上沟区域包括颞上沟本身、部分颞上回和颞中回以及颞上沟升支附近的角回区（Allison et al.，2000）。功能性神经影像研究表明，人类的颞上沟尤其是其后部，在生物动作知觉中起作用（参见 Allison et al.，2000；Decety & Grezes，1999）。以下将介绍我们实验室展开的一系列研究，这些研究旨在确认颞上沟在他人通过不同生物行为表达动作和意图的视觉分析中的作用，这些生物行为包括目光注视方向的改变（Pelphrey，Singerman，Allison，& McCarthy，2003；Pelphrey，Viola，& McCarthy，2004）、走路（Pelphrey，Mitchell et al.，2003）、伸手触到（Pelphrey，Morris，& McCarthy，2004）以及视听觉语音（Wright，Pelphrey，Allison，McKeown，& McCarthy，2003）。

在第一个实验中（Pelphrey，Mitchell et al.，2003），我们力求确认颞上回区域对生物动作的反应是否强于其对其他类型复杂连贯动作及随机动作的反应。正如插图 3－2 上方所示，被试者观看了四种动画刺激：行走的人、行走的机器人、落地大摆钟、一个不连接的机械图片。我们发现，颞上沟区域对生物动作（行走的机器人或行走的人）的反应明显强于其对无意义但复杂及复杂且有意义的非生物动作（落地大摆钟的摆动）的反应。但是值得关注的是，并不是所有脑区都有这样的表现。我们发现在颞上回区域和在功能上被定义为运动敏感视觉区的 MT/V 5 之间存在功能性分离（McCarthy et al.，1995；Zeki et al.，1991）。颞上沟区域对生物运动的反应比较强烈，而 MT/V5 对四类运动作出了相同的反应。该研究让我们得出以下结论：颞上回通过再现被感知的动作参与到社交知觉中。但到目前为止，我们尚无法确认该区域是否能通过这

些动作来解码人的意图、心理状态及目的。颞上沟后部有可能是一个简单生物动作的感知器，并且其对人的动作所表达的目的及意图不甚敏感。

之后的一项实验旨在确认颞上沟对目光注视点的转移所传达的目的和意图是否具有敏感性（Pelphrey，Singerman et al.，2003）。实验中，一个棋盘在动画人的视野中出现并闪烁（见插图 3－3 的左侧），正常的成年被试者在观看这一过程的同时接受功能磁共振成像扫描。在一致（目的性）刺激中，动画人的目光注视着棋盘格的闪烁，符合被试者的心理预期。在非一致（非目的性）刺激中，动画人的目光注视着空格，与被试者的心理预期不相符。由此我们假设：如果颞上沟对此简单虚拟社会情境中的行为所表达的意图有敏感性，则目光注视点转移所诱发的颞上沟区域活动就可以区分一致刺激和非一致刺激。我们推测该差异性能反映成人把察觉到的目光转移至与其心理意义联系起来的能力。通过实验，我们观察到，相比一致刺激，非一致刺激能引发更高水平的颞上沟区后部活动，这表明当动画人的目光注视点与被试者预期不一致时，被试者的颞上沟存在额外的加工处理。这一初步发现在以下两个实验中得到了验证，第一个实验要求正常成人观看一致和不一致伸手抓取－抓握动作（Pelphrey，Morris，& McCarthy，2004），第二个是实验要求 7 岁和 10 岁正常儿童完成上述的目光－注视范式（Mosconi，Mack，McCarthy，& Pelphrey 2005）。

在接下来的研究中，我们探讨在一个开放性的更为复杂的社会性偶遇情境中，颞上沟区域是否参与对目光转移传达出的社会信息进行视觉分析：在走廊里一个陌生人从被试者身旁经过（Pelphrey，Viola，& McCarthy，2004）。在实验中，正常被试者观看动画人向他们走来，动画人的目光注视着他们（相互注视）或是将目光转向别处（目光转移）。我们认为，如果颞上沟区域中的相关注视活动反映了该区域作为简单眼部动作探测器发挥作用的话，那么该区域对于相互注视和目光转移的反应应该相同。动画人向被试者靠近，其目光转移很强地激活了被试者的颞上沟和梭状回。与目光转移相比，相互注视更多地激活了颞上沟（见插图 3－2 底侧）。然而，梭状回对相互注视和目光转移的反应相同，表明其与颞上沟存在功能性分离。该研究表明颞上沟区域对具体生物动作（该实验中为接受和回避）产生的社交情境具有高度敏感性，从而加深了我们对颞上沟区域在社交知觉中所起作用的认识。总之，目光注视处理实验以及伸手抓取－抓握实验（Pelphrey，Morris，& McCarthy，2004）都强有力地证明了颞上沟区后部负责对他人行为潜在意图的视觉分析。

目光注视处理缺陷是自闭症的主要症状（Baron-Cohen，Wheelwright，

Hill, Raste, & Plumb, 2001; Frith, & Frith, 1999)，该缺陷包括无法协调与他人的目光交流（即联合注意的启动和反应），以及难以理解他人眼神表达的心理状态和社会意图（Baron-Cohen, 1995; Dawson, Meltzoff, Osterling, Rinaldi, & Brown, 1998; Leekam, Hunnisett, & Moore, 1998; Leekam, Lopez, & Moore, 2000; Loveland & Landry, 1986; Mundy, Sigman, Ungerer, & Sherman, 1986)，这些损害在儿童自闭症的发生早期就能确认（Dawson et al., 1998; Mundy et al., 1986)。虽然许多自闭症儿童最终学会了在社交互动中使用联合注意，但是高功能成年患者仍在识别眼睛传达出的意图和心理状态的细微差别时存在一些障碍（Baron-Cohen et al., 2001)。自闭症中目光注视处理缺陷不是因为目光辨别异常，而是因为患者无法自发地利用目光来理解并揣测他人的心理状态和行为（Baron-Cohen, 1995; Baron-Cohen et al., 1999)。

在自闭症注视处理缺陷和此前神经影像研究的基础之上，我们假设自闭症患者可能存在颞上沟功能异常（Pelphrey, Morris, & McCarthy, 2005)。为了证实这一假设，我们采用了一致与不一致的目光注视范式（见插图3-3左侧)。

我们预测自闭症患者的颞上沟区域对由动画人目光转移所传达的意图不敏感，正如插图3-3右侧所示，在正常被试组中，“错误”（即不一致目光转移）也引起了颞上沟和其他参与社会知觉脑区的更高激活，显示了很强的意图效应（见插图3-3b)。自闭症患者在观察目光转移时，其相同脑区也被激活（见插图3-3c)，但是接受一致刺激和不一致刺激时这些脑区的激活没有差异（见插图3-3d)，这说明这些区域的活跃程度不受感知到的目光转移情境所调节。这一发现表明了颞上沟区域激活调节缺失是自闭症中目光注视处理缺陷的潜在机制。这些研究发现与Castelli、Frith、Happe和Frith（2002）早先所做的正电子发射成像的实验研究成果相吻合。在PET研究中，他们发现当自闭症患者尝试理解运动着的几何图像所传达的意图时，其颞上沟后部激活水平较低并且颞上沟与部分的枕下回（视觉V3）之间的功能性连接性也减弱。

另外三个功能性神经影像研究也探讨了颞上沟在自闭症中的作用（见表3-1)，它们的研究重点是言语知觉缺陷的神经基础。PET研究报道了自闭症患者在言语知觉过程中出现了反应偏侧化异常和左颞上沟区域的激活减弱（Boddaert et al., 2003)。类似地，一项功能磁共振成像研究也表明自闭症患者的颞上沟对人声的反应也呈现异常（Gervais et al., 2004)。颞上沟中的一个区域此前被认为能够对人声作出有选择性的反应（Belin, Zatorre, Lafailie, Ahad, & Pike, 2000)，但是在自闭症患者身上，相同的刺激却未能激活该区

域（Gervais et al.，2004）。当被试者听到非口语声音时，其听觉皮质能被正常激活。通过比较不同听觉视觉语音刺激的反应，我们在小样本自闭症患者和正常人群中探讨了颞上沟区域在视听言语感知中的作用（Smith，Morris，& Pelphrey，2005）。我们发现两组人群在视听言语感知中，其双侧颞上沟区域都被激活。在对照组中，被试者接受匹配的视听言语时，其颞上沟区域的反应要比单一的视觉或听觉言语呈现的反应要强，而不匹配的视听言语能引起该脑区的激活减弱，这与在这一范式中常能观察到的抑制相一致（Calvert，2001）。在自闭症患者中，颞上沟区域的激活水平总体上都较低，并且该区域对匹配和不匹配的视听言语刺激所作的反应相同，这表明了自闭症患者在整合这两种信息源时出现了异常。

梭状回

梭状回位于枕颞皮质的腹侧（见图3－2）。当神经发育正常的人看到面孔和非面孔物体或杂乱图案时，面孔可以引起双侧梭状回侧部激活，但是，其右侧激活水平相对较高（Kanwisher，McDermott，& Chun，1997；McCarthy，Puce，Gore，& Allison，1997；Puce，Allison，Asgari，Gore，& McCarthy，1996），因此我们认为，该皮质区域的某部分专门负责面孔加工（Kanwisher et al.，1997；McCarthy et al.，1997）。一项在开颅手术中进行电极植入记录的研究有力地证明了梭状回专门负责面孔加工这一观点。在该研究中，工作人员在脑手术过程中，在枕颞电极腹侧植入电极，当呈现面孔刺激200毫秒后，他们观察到面孔特异性的诱发电位（Allison，Puce，Spencer，& McCarthy，1999；McCarthy，Puce，Belger，& Allison，1999；Puce，Allison，& McCarthy，1999），并对该区域进行电刺激时，被试者出现了短暂的面孔失认（Allison，McCarthy，Nobre，Puce，& Belger，1994；McCarthy，1999）。人类面孔处理系统的模型强调了梭状回的重要作用，包括觉察面孔和对人面孔静态特征的处理（Haxby，Hoffrman，& Gobbini，2000；McCarthy，1999）。

行为学研究表明自闭症患者常伴有面孔加工缺陷（如 Hobson，Ouston，& Lee，1988；Loveland et al.，1997），但是对该缺陷的潜在机制却有待探究。Schultz 和同事（2000）对患有高功能自闭症和 Asperger 综合征的青少年和成人进行了首次功能磁共振成像研究，探讨他们的梭状回对面孔及非面孔物体的反应。他们发现这些患者受面孔刺激所引发的梭状回激活水平较低，并且那些本来负责感知非面孔物体的脑区也参与了感知面孔。之后的另外三项功能磁共

振成像研究也同样证实了自闭症患者的梭状回激活水平较低（Critchley et al.，2000；Hubl et al.，2003；Pierce，Mueller，Ambrose，Allen，& Courchesne，2001）。Schultz 和同事（2000），Dawson，Webb 和同事（2002；Dawson，Webb，& McPartland，2005；Dawson & Bernier，本书第二章）都强调了发展性研究的重要性，同时指出杏仁核功能异常可能与专门负责面孔处理的梭状回反应异常密切相关，该反应异常通常导致面孔感知障碍（Schultz，2005）。为了充实该发展性假说的神经生物学基础，Dawson，Webb 及同事（2002，2005）和 Schultz（2005）提出，自闭症早期杏仁核损害将会导致患者对面孔失去兴趣。在整个发育过程中出现的对面孔兴趣的丧失将会导致杏仁核和梭状回间的功能通路出现异常，该通路有赖于杏仁核对梭状回面孔特异性区域的持续信号输入。一些研究间接地证实了该假说，比如，之前提到 Adolphs 和同事（2005）发现杏仁核能将人的视觉注意力引导至他人眼部，但是若要得到最强有力的证实，我们就有必要对梭状回中面孔特异性区域的反应以及杏仁核和其他脑结构间的连通性展开纵向研究。

值得一提的是，Schultz 及其同事（2000）最初的研究发现目前已经受到质疑。一些眼动追踪研究表明，自闭症患者观看面孔的方式与典型发展个体不一样，其中的一项研究还表明自闭症患者对面孔核心特征（眼睛、鼻子、嘴巴，见 Dalton et al.，2005；Klin et al.，2002；Pelphrey et al.，2002；对照结果见 van der Geest，Kemner，Verbaten，& van Engeland，2002）的扫视时间更短。这些异常的扫视路径可能是相关脑区激活减弱的原因。例如，McCarthy 等人（1999）在一项研究中发现，整个面孔引起的 N200 波幅最高，其次是眼睛，接着是面部轮廓、嘴唇和鼻子，这一发现表明对面孔中眼睛的关注能使梭状回作出回应。为了研究对面孔的视觉注意，Hadjikhani 和同事（2004）在面孔及物体中心部位增加了注视点，之后发现自闭症患者的梭状回激活水平增强。但是我们很难从该项研究中得出一个明确的结论，因为该实验要求两组被试者将目光集中在十字注视点，这有可能改变了他们的扫视路径。

Dalton 和同事（2005）直接研究了自闭症患者及正常人对眼睛的目光注视和梭状回及杏仁核中的脑激活形式之间的关系。自闭症患者对眼睛的关注时间较短，当他们看到有表情的脸和无表情的脸时，其左杏仁核及左眶额回的激活水平比对照组要高。在第二项实验中，被试者观看了熟悉和陌生的面孔。与陌生面孔相比，正常人看到熟悉面孔时，其右侧枕部脑回及梭状回的激活水平较高；与自闭症患者相比，其激活程度也较高。实验再次发现，自闭症患者看眼睛的时间较短，并且其左右梭状回的激活水平也较低，但其杏仁核右侧的激活

水平较高。通过这两项实验，研究人员发现不管被试者是否患自闭症，其对他人眼睛的注视次数和注视长度与梭状回反应呈强烈的正相关。与 Schultz 和 Dawson 一样，他们也认为杏仁核与梭状回之间存在功能互动关系。但是，与 Schultz 和 Dawson 不一样的是，他们从社会焦虑的角度来诠释这种互动关系，认为自闭症患者之所以缺乏目光注视，是因为杏仁核中对显著社会刺激起反应的情感处理失调而引起自发的高反应性。值得注意的是，就患自闭症的被试者而言，他们的杏仁核激活水平与其对眼睛的目光注视呈高度的正相关。

对 Dalton 和同事研究发现的另一种解释是，即便没有社交恐惧症，自闭症患者也很有可能无法对环境中的信息作出社会性回应。Schultz 和 Dawson 的观点是，自闭症患者并没有主动回避社交情境，而是他们也无法理解其所处情境中面孔的重要性。为了使自闭症患者更多地发现面孔的社会性意义，Pierce、Haist、Sedaghat 和 Courschesne（2004）向自闭症患者和正常人展示了他们都非常熟悉的人（朋友、家庭成员）和陌生人的照片。对熟人面孔脸，两组被试者的梭状回激活水平相当。对陌生人的面孔，自闭症患者的梭状回激活远远低于正常人。然而，我们注意到，就两组被试者对熟悉面孔的反应，该研究的结果与 Dalton 等在相同实验中的发现不一致。这种不一致的原因还有待于进一步研究。

社会脑的整合：未来研究方向和突出的问题

在前面我们已经讨论了关于自闭症患者和正常人的功能神经影像研究，该研究的重点是确定对应于社会知觉缺陷的具体的脑结构异常。

我们主要探讨了三种脑结构的作用，包括杏仁核、颞上沟和梭状回。这种分析方法让我们对自闭症中社会脑的功能异常有了大致的了解，但是它却不能完全反映出社会知觉中这些脑结构与其他脑区之间复杂的联系。毫无疑问，这些脑结构是平行地发挥作用的，并被认为是负责社交知觉脑网络的组成部分。例如，当我们处在一个模糊的社交情境中，比如在走廊里有人向我们走近，这时我们脑中的杏仁核就会对该情境中的潜在威胁作出自动且快速的评估，并与其他脑结构进行连通并对心理资源进行分配，最后作出相应的判断。梭状回能对面孔进行知觉再现，从而帮助我们识别此人身份。颞上沟后部可以对此人的步态，及其他重要的社会交际性动作（包括脸部运动和目光转移）进行视觉分析，而颞上沟的其他部分会将此人的声音进行视听觉整合。这三种脑结构一起作用能引导我们的社交知觉，从而使我们发生相应的行为。目前为止，我们

更多是独立地探讨了自闭症中各个脑结构的损害，而忽视了对三种脑结构间的相互作用的研究，但随着相关技术的进步，最近我们已经开始将这三种脑结构放在一起研究。将来研究的一个难点是，如何更为精确地描述这三种脑结构在实验任务或真实生活情境中的相互作用。

一些研究已经开始探讨自闭症中脑区域的功能互动和潜在的功能联结损害。例如，Just、Cherkassky、Keller 和 Minshew（2004）研究发现，与神经正常人群相比，自闭症患者在进行句子理解时，其威尔尼克区和布洛卡区间的功能联结（指两个脑区域活动间的长时关联）水平较低。在一项更早的 PET 研究中，Castelli 和同事（2002）发现自闭症患者在理解运动几何图案所传达的意图时，其颞上沟后部和枕下回之间的功能联结水平降低。我们在探讨了自闭症目光注视缺陷的神经基础后，开展了功能联结性研究（Pelphrey et al.，2005）。据此我们推断，自闭症患者在非一致性对比一致性目光注视实验中（见插图 3 – 3 右侧）之所以没有不同表现，是因为其颞上沟区域本身出现了功能异常。另一方面，颞上沟激活异常也有可能因为颞上沟与其他负责社会知觉的脑区间存在联结异常。根据这一假说，那么颞上沟在感知他人动作的起始阶段就可以被激活，接着对社会信息进行知觉再现。这些再现后的信息接着被传送到更高一级的系统（可能包括额叶前区或杏仁核）进行目的意图分析。如果这些信息需要额外加工，比如，出现了期待违背，那么额叶前区和杏仁核就会使颞上沟处于激活状态。而在自闭症中，这种联结性就不能正常发挥作用，因此这些更高一级的系统也无法使颞上沟在需要时发挥作用。通过探讨右侧颞上沟后部和右侧颞中回后部间相互关联的时间剖面，我们对自闭症的替代作用展开了研究。在正常人群中，这两个区域呈强烈的正相关，但在自闭症患者身上这种关联性却被极大地减弱了。这一现象表明自闭症患者在社交知觉任务存在功能联结异常。

功能磁共振成像数据分析虽然可以通过分析两个或两个以上脑区在时间剖面上激活的相关性来间接评估它们之间的功能连接性，但是这些相关分析无法提供活体脑连通性的直接信息。将扩散张量成像（DTI）技术与功能磁共振成像结合能有效地研究自闭症中的联接性异常。DTI 技术已经成为研究白质结构的重要方法。通过测量脑组织中内源性水分子自弥散张量，DTI 技术可以让研究人员对联结性的各个方面进行测量，并且找出活体脑中白质纤维束的范围和方向（译者注：水分子在三维空间内的各个方向上扩散运动的快慢不同，通常更倾向于沿着白质纤维束走行的方向进行扩散，而很少沿着垂直于白质纤维束走行的方向进行扩散）。在将来的研究中，利用 DTI 技术来探讨自闭症患者

感兴趣的区域（ROI 区域）在功能性上的联系，可以让我们更好地认识这种疾病的社会脑功能异常。

另外一个重要的研究方向是继续设计更具生态效度的刺激物和实验任务。由于生态效度社会情境的调控和呈现必须满足磁共振扫描的严格要求，因此这一进展受到了限制。在功能成像研究中我们大多使用简单、静止的图像，因此无法详细了解社会情境及动作对社会脑产生的作用。被试者的感知参与是社会知觉成像成功的一个重要因素。高功能自闭症患者轻微但重要的社交缺陷在未构建的社交情境中表现十分明显。随着研究重心从社会知觉中的单个脑区向脑网络转移，成像技术的不断进步将会推动实验革新。研究人员将会更加频繁地使用影像技术（即多模式认知功能成像）来研究脑的结构、功能和连通性。

自闭症是一种神经发育性障碍，常出现在幼儿时期，其症状随着个体发育而不断改变。其核心缺陷将伴随患者终生，但具体症状却在发展过程中不断变化。因此，对幼儿自闭症的功能成像研究也包括进来，从而拓展这一领域的研究是十分重要的。在对自闭症的神经成像研究中，比起仅提供成年人静止图片的研究，那些将患者从幼儿到成年时期的心理及行为的连续性和不连续性也包括进来，能让我们更清楚地认识自闭症的神经生物学机制。因此，我们可以将这种发展性研究方法（这一方法涉及了对脑和行为发展的早期及纵向研究）用于对社会脑的分析中。

发展性研究方法对理解社交互动高度缺陷如何在主要的社会性损害中产生起到非常重要的作用，这些社会性损害涉及联合注意、动作理解和模仿以及早期的语言功能。该观点认为，自闭症不是特定神经解剖结构的异常，而是由于细微且更弥散的早期神经病理改变，并最终影响了多个神经系统，直接或通过代偿经验依赖重组。正如我们发现与脑发育特定表型、基因表达、亚型相关的发育基因那样，目前关于脑－行为关系改变的神经影像研究也许能够提供自闭症候选基因的线索。

对神经正常儿童社会脑的纵向研究与对自闭症儿童的发展性研究有着同样重要的地位。目前，我们对儿童社交知觉的神经相关性知之甚少，对于社交知觉正常发展下的脑功能变化也是一样。脑成熟及其与正常发展儿童社交知觉变化间的关系仍然是一个没有明确答案的基本科学问题。该基本问题对于我们理解自闭症中社交知觉缺陷的神经基础是至关重要的。

对自闭症中社会脑功能障碍的认识：教育和治疗启示

自闭症的早期诊断技术正在被不断改进。与其他神经发育障碍（比如，脆性 X 综合征）不同，我们不能对自闭症进行遗传测定，因为基因与环境间相互作用的复杂性使得该测定的可行性很小。但是，对脑功能相关性及脑网络的分析能对早期自闭症进行明确诊断。自闭症患者脑中确实有具体的结构性或功能性差异是诊断自闭症的重要神经生物学标志。在我们的研究中，颞上沟的活性水平被视为诊断自闭症中社交知觉缺陷的一个神经生物学标志。当前，人们对自闭症诊断观测量表－常规版（ADOS-G；Lord et al.，2000）和自闭症诊断访谈量表－修订版（ADI-R；Lord，Rutter，& Le Couteur，1994）进行一系列的探索性相关分析，我们把 ADI-R 的信息与颞上沟区域在执行目光注视加工任务时的神经激活形式整合在一起（Pelphrey et al.，2005）。之前我们提到，自闭症患者在一致与不一致目光注视转移实验中，其颞上沟区域的活性水平没有很大不同，但是激活形式存在很明显的个体差异。我们想知道这些个体差异是否与现实生活中自闭症社交功能的表型变异性相关。为了深入探讨该问题，我们将由不同算法得出的 ADI-R 值，及不同刺激条件下右侧颞上沟区域的差异程度进行比较分析，从而判断出有轻微行为缺陷的病患是否会表现出类似于正常人的活跃水平。我们发现颞上沟激活形式与社交互动领域（reciprocal social interaction domain）的损伤程度呈强相关，但与交流（communication）及限制的重复单一刻板行为（restricted-repetive-stereotyped）的关系不大。值得注意的是，短时，扫描中获得的脑活动形式可以解释 61% 的 ADI-R 社会互动领域的变量。这些研究表明在颞上沟区域右侧的神经功能损害程度与自闭症表型具体症状的严重性相关。在将来的研究中，通过更大样本量的调查就可以证明这种差异是否是自闭症严重程度的标志。

人们普遍认为早期行为干预能更有效地治疗自闭症患儿。所以，早期确诊对这些儿童的个体治疗结果可以起到关键作用。因此，神经生物学标志就显得十分重要，因为它不仅有助于患者的早期诊断，还有助于对患者进行早期干预。此外，在上述研究的基础上，我们可以知道神经生物学标志与自闭症具体缺陷的严重程度相关，因此可以帮助更好地了解自闭症表型核心特征中的异质性。由此，我们就可以因人而异地设计更有针对性的疗法，并在个体发育早期实施这些疗法，这样可以保证干预取得最佳治疗效果。另外，对个人治疗需要的测评应该更具效度且更为标准化。而且，功能神经成像技术能让我们更好地

了解治疗效果，同时也让我们知道脑功能的补偿性改变或发展路径的正常化能否改进行为表现。

根据神经功能/行为发展路径和不同的激活方式，我们可以确定自闭症的功能性脑表型，通过对儿童和成人的功能磁共振成像研究可以深入分析自闭症的异质性，并揭示参与社会知觉的脑环路的不同表型。功能神经成像还可以使我们将不同病因的复杂自闭症分成若干个亚组。因此，将来研究的一个目标就是找出发展性脑的内在表型，并将社会脑的功能和临床上观察到的社交知觉缺陷及社交认知缺陷联系起来。由于自闭症的异质性加大了我们认识和治疗该疾病的难度，所以我们找到这种联系就显得意义重大。该联系的发现还将让我们：（1）通过连锁研究找到相应基因，（2）找到有效的药物治疗方法，（3）描述自闭症的病理生理学机制。早期纵向研究对定义自闭症中脑表型起到至关重要的作用，因为比起成年人的脑表型分析，特定回路脑功能的发展轨迹能让我们更好地了解自闭症缺陷的本质，并可以让我们对成人的脑表型进行更为深入的分析。这些表型可能与行为结果相关，并且有助于我们找到更新更有针对性的干预治疗方法。对社会脑发展的认识能够能帮助遗传学家找出异常基因，同时协助其他研究人员发现可能与自闭症相关的环境因素。在自闭症的表型中，正常的和异常的脑系统会表现为行为上的优点和弱点，因此对这些系统的深入理解有助于科学家和医生们找到治疗对策，来帮助自闭症患者利用其脑中正常发育的区域及回路去弥补脑的功能异常，并能够找到更有针对性的治疗方法，尽早地训练和强化自闭症患者功能异常的脑区域及回路。

致谢

Kevin A. Pelphrey 受到美国国家卫生研究院职业发展基金的支持（授权号：K01-MH071284）。我们非常感谢与我们合作的 Gregory McCarthy，James Morris，Truett Allison，Kevin LaBar，Joseph Piven 和 Ralph Adolphs。

参考文献

Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, A. R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *Journal of Neuroscience*, 20 (7), 2683 – 2690.

Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433, 68–72.

Adolphs, R., Sears, L., & Piven, J. (2001). Abnormal processing of social information from faces in autism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13 (2), 232–240.

Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature*, 393, 470–474.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., &Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372, 669–672.

Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A. W., Calder, A. J., Phelps, E. A., et al. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, 37 (10), 1111–1117.

Allison, T., McCarthy, G., Nobre, A., Puce, A., & Belger, A. (1994). Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cerebral Cortex*, 4 (5), 544–554.

Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: Role of the STS region . *Trends in Cognitive Science*, 4 (7), 267–278.

Allison, T., Puce, A., Spencer, D. D., & McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cerebral Cortex*, 9 (5), 415–430.

Amaral, D. G., & Insausti, R. (1992). Retrograde transport of d- [3h] -aspartate injected into the monkey amygdaloid complex. *Experimental Brain Research*, 88 (2), 375–388.

Amaral, D. G., Veazey, R. B., & Cowan, W. M. (1982). Some observations on hypothalamo-amygdaloid connections in the monkey . *Brain Research*, 252 (1), 13–27.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.

Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2000). Expression without recognition:

Contributions of the human amygdala to emotional communication . *Psychological Science*, 11 (2), 106 - 111.

Bachevalier, J. (1994). Medial temporal lobe structures and autism: A review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia*, 32 (6), 627 - 648.

Bachevalier, J. (1996). Medial temporal lobe and autism: A putative animal model in primates. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 26 (2), 217 - 220.

Bachevalier, J., & Mishkin, M. (1994). Effects of selective neonatal temporal lobe lesions on visual recognition memory in rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience*, 14 (4), 2128 - 2139.

Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., et al. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: Evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25 (1), 63 - 77.

Bailey, D. B., Jr., Hatton, D. D., Skinner, M., & Mesibov, G. (2001). Autistic behavior, fMR1 protein, and developmental trajectories in young males with fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31 (2), 165 - 174.

Baker, P., Piven, J., & Sato, Y. (1998). Autism and tuberous sclerosis complex: Prevalence and clinical features. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28 (4), 279 - 285.

Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. Cambridge, MA: MIT Press.

Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome . *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38 (7), 813 - 822.

Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., et al. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11 (6), 1891 - 1898.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "reading the mind in the eyes" test, revised version: A study with

normal adults and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42 (2), 241 –251.

Belin, P., Zatorre, R. J., Lafaille, P., Ahad, P., & Pike, B. (2000). Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature*, 403, 309 –312.

Blake, R., Turner, L. M., Smoski, M. J., Pozdol, S. L., & Stone W. L. (2003). Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. *Psychological Science*, 14, 51 –57.

Boddaert, N., Belin, P., Chabane, N., Poline, J. B., Barthélémy, C., Mouren-Simeoni, M. C., et al. (2003). Perception of complex sounds: Abnormal pattern of cortical activation in autism. *American Journal of Psychiatry*, 160 (11), 2057 –2060.

Breiter, H. C., Etcoff, N. L., Whalen, P. J., Kennedy, W. A., Rauch, S. L., Buckner, R. L., et al. (1996). Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*, 17 (5), 857 –887.

Broks, P., Young, A. W., Maratos, E. J., Coffey, P. J., Calder, A. J., Isaac, C. L., et al. (1998). Face processing impairments after encephalitis: Amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia*, 36 (1), 59 –70.

Brothers, L., (1990). The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*, 1, 27 –51.

Brothers, L., Ring, B., & Kling, A. (1990). Response of neurons in the macaque amygdala to complex social stimuli. *Behavior and Brain Research*, 41, 199 –213.

Brown, S., & Schafer, E. A. (1888). An investigation into the functions of the occipital and temporal lobes of the monkey's brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Series B: Biological Sciences), 179, 303 –327.

Calvert, G. A. (2001). Crossmodal processing in the human brain: Insights from functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 11 (12), 1110 –1123.

Campbell, R., Heywood, C. A., Cowey, A., Regard, M., & Landis, T. (1990). Sensitivity to eye gaze in prosopagnosic patients and monkeys with superior temporal sulcus ablation. *Neuropsychologia*, 28 (11), 1123 –1142.

Castelli, F., Frith, C., Happé, F., & Frith, U. (2002). Autism,

Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125, 1839 – 1849.

Cook, E. H., Jr., Courchesne, R. Y., Cox, N. J., Lord, C., Gonen, D., Guter, S. J., et al. (1998). Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11 – 13 markers. *American Journal of Human Genetics*, 62 (5), 1077 – 1083.

Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., Williams, S. C., Van Amelsvoort, T., Robertson, D. M., et al. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour: Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, 123 (11), 2203 – 2212.

Cross, H. A., & Harlow, H. F. (1965). Prolonged and progressive effects of partial isolation on the behavior of macaque monkeys. *Journal of Experimental Research in Personality*, 1, 39 – 49.

Cusick, C. G. (1997). The superior temporal polysensory region in monkeys. In K. S. Rockland, J. H. Kaas, & A. Peters (Eds.), *Cerebral cortex. Vol.* 12: *Extrastriate cortex in primates* (pp. 435 – 468). New York: Plenum Press.

Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., Gernsbacher, M. A., Goldsmith, H. H., et al. (2005). Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature Neuroscience*, 8 (4), 519 – 526.

Dawson, G., Meltzoff, A. N., Osterling, J., Rinaldi, J., & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of Autism and Developmental Disoreders*, 28 (6), 479 – 485.

Dawson, G., Munson, J., Estes, A., Osterling, J., McPartland, J., Toth, K., et al. (2002). Neurocognitive function and joint attention ability in young children with autism spectrum disorder versus developmental delay. *Child Development*, 73 (2), 345 – 358.

Dawson, G., Webb, S. J., & McPartland, J. (2005). Understanding the nature of face processing impairment in autism: Insights from behavioral and electrophysiological studies. *Developmental Neuropsychology*, 27 (3), 403 – 424.

Dawson, G., Webb, S., Schellenberg, G. D., Dager, S., Friedman, S., Aylward, E., et al. (2002). Defining the broader phenotype of autism: Genetic, brain, and behavioral perspectives. *Developmental Psychopathology*,

14 (3), 581 -611.

Decety, J., & Grezès, J. (1999). Neural mechanisms subserving the perception of human actions. *Trends in Cognitive Science*, 3 (5), 172 -178.

Dennett, D. C. (1987). *The intentional stance.* Cambridge, MA: MIT Press.

Emery, N. J., Capitanio, J. P., Mason, W. A., Machado, C. J., Mendoza, S. P., & Amaral, D. G. (2001). The effects of bilateral lesions of the amygdala on dyadic social interactions in rhesus monkeys (*macaca mulatta*). *Behavioral Neuroscience*, 115 (3), 515 -544.

Emery, N. J., Lorincz, E. N., Perrett, D. I., Oram, M. W., & Baker, C. I. (1997). Gaze following and joint attention in rhesus monkeys (*macaca mulatta*). *Journal of Computational Psychology*, 111 (3), 286 -293.

Fischer, K. W., & Bidell, T. R. (1998). Dynamic development of psychological structures in action and thought. In R. M. Lerner (Ed.), *Handbook of child psychology. Vol. 1: Theoretical models of human development* (5th ed., pp. 467 -561). New York: Wiley.

Folstein, S. E., & Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics*, 2 (12), 943 -955.

Folstein, S., & Rutter, M, (1977). Genetic influences and infantile autism. *Nature*, 265 (5596), 726 -728.

Fombonne, E. (1999). The epidemiology of autism: A review. *Psychological Medicine*, 29 (4), 769 -786.

Frith, C. D., & Frith, U. (1999) Interacting minds—biological basis. *Science*, 286, 1692 -1695.

Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N., Leboyer, M., Coez, A., Sfaello, I., et al. (2004). Abnormal cortical voice processing in autism. *Nature Neuroscience*, 7 (8), 801 -802.

Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., Chabris, C. F., Clark, J., Steele, S., et al. (2004). Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *Neuro Image*, 22 (3), 1141 -1150.

Hasselmo, M. E., Rolls, E. T., Baylis, G. C., & Nalwa, V. (1989). Object-centered encoding by face-selective neurons in the cortex in the superior tem-

poral sulcus of the monkey. *Experimental Brain Research*, 75 (2), 417 -429.

Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed neural system for face perception. *Trends in Cognitive Science*, 4 (6), 223 -233.

Haxby, J. V., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Maisog, J. M., Pietrini, P., & Grady, C. L. (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: A PET-RCBF study of selective attention to faces and locations. *Journal of Neuroscience*, 14 (11), 6336 -6353.

Hobson, R. P., Ouston, J., & Lee, A. (1988). What's in a face? The case of autism. *British Journal of Psychology*, 79 (4), 441 -453.

Hubl, D., Bèolte, S., Feineis-Matthews, S., Lanfermann, H., Federspiel, A., Strik, W., et al. (2003). Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology*, 61 (9), 1232 -1237.

Hughes, C., Leboyer, M., & Bouvard, M. (1997). Executive function in parents of children with autism. *Psychological Medicine*, 27 (1), 209 -220.

Hughes, C., Plumet, M. H., & Leboyer, M. (1999). Towards a cognitive phenotype for autism: Increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40 (5), 705 -718.

Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: Evidence of underconnectivity. *Brain*, 127 (8), 1811 -1821.

Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217 -250.

Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, 17 (11), 4302 -4311.

Klin, A., Jones, W., Schultz, R., & Volkmar, F. (2003) The enactive mind—from actions to cognition: Lessons from autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Series B: Biological Sciences), 358, 345 -360.

Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psy-*

chiatry, 59 (9), 809 – 816.

Kluver, H., & Bucy, P. (1938). An analysis of certain effects of bilateral temporal lobectomy in the rhesus monkey, with special reference to "psychic blindness." *Journal of Psychology*, 5, 33 – 54.

Kluver, H., & Bucy, P. (1939). Preliminary analyses of the functions of temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 42, 979 – 1000.

Landa, R., Piven, J., Wzorek, M. M., Gayle, J. O., Chase, G. A., & Folstein, S. E. (1992). Social language use in parents of autistic individuals. *Psychological Medicine*, 22 (1), 245 – 254.

LeDoux, J. (1996). Emotional networks and motor control: A fearful view. *Progress in Brain Research*, 107, 437 – 446.

Leekam, S. R., Hunnisett, E., & Moore, C. (1998). Targets and cues: Gaze-following in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 39 (7), 951 – 962.

Leekam, S. R., Lopez, B., & Moore, C. (2000). Attention and joint attention in preschool children with autism. *Developmental Psychology*. 36, 261 – 273.

Lord, C., Pickles, A., McLennan, J., Rutter, M., Bregman, J., Folstein, S., et al. (1997). Diagnosing autism: Analyses of data from the Autism Diagnostic Interview. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27 (5), 501 – 517.

Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., et al. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30 (3), 205 – 223.

Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview—Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 659 – 685.

Loveland, K. A., & Landry, S. H. (1986) Joint attention and language in autism and developmental language delay. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 16 (3), 335 – 349.

Loveland, K. A., Tunali-Kotoski, B., Chen, Y. R., Ortegon, J., Pearson, D. A., Brelsford, K. A., et al. (1997). Emotion recognition in autism: Verbal and nonverbal information. *Developmental Psychopathology*, 9 (3), 579 – 593.

Martin, A., Koenig, K., Scahill, L., Tierney, E., Porter, F. D., & Nwokoro, N. A. (2001). Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40 (5), 506 – 507.

McCarthy, G. (1999). Physiological studies of face processing in humans. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (2nd ed., pp. 393 – 410). Cambridge, MA: MIT Press.

McCarthy, G., Puce, A., Belger, A., & Allison, T. (1990). Electrophysiological studies of human face perception Ⅱ: Response properties of face-specific potentials generated in occipitotemporal cortex. *Cerebral Cortex*, 9 (5), 431 – 444.

McCarthy, G., Puce, A., Gore, J. C., & Allison, T. (1997). Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9 (5), 605 – 610.

McCarthy, G., Spicer, M., Adrignolo, A., Luby, M., Gore, J., & Allison, T. (1995). Brain activation associated with visual motion studied by functional magnetic resonance imaging in humans. *Human Brain Mapping*, 2, 234 – 243.

Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., et al. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383, 812 – 815.

Mosconi, M. W., Mack, P. B., McCarthy, G., & Pelphrey, K. A. (2005). Taking an "Intentional Stance" on eye-gaze shifts: A functional neuroimaging study of social perception in children. *NeuroImage*, 27 (1), 247 – 252.

Mundy, P., Sigman, M., Ungerer, J., & Sherman, T. (1986). Defining the social deficits of autism: The contribution of non-verbal communication measures. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 27 (5), 657 – 669.

Murphy, M., Bolton, P. F., Pickles, A., Fombonne, E., Piven, J., & Rutter, M. (2000). Personality traits of the relatives of autistic probands. *Psychological Medicine*, 30 (6), 1411 – 1424.

Oram, M. W., & Perrett, D. I. (1996). Integration of form and motion in

the anterior superior temporal polysensory area（STPA） of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 76（1）, 109－129.

Pelphrey, K., Adolphs, R., & Morris, J. P.（2004）Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review*, 10（4）, 259－271.

Pelphrey, K. A., Mitchell, T. V., McKeown, M. J., Goldstein, J., Allison, T., & McCarthy, G.（2003）. Brain activity evoked by the perception of human walking: Controlling for meaningful coherent motion. *Journal of Neuroscience*, 23（17）, 6819－6825.

Pelphrey, K. A., Morris, J., & McCarthy, G.（2004）. Grasping the intentions of others: The perceived intention of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1706－1716.

Pelphrey, K. A., Morris, J., & McCarthy, G.（2005）. Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain*, 128（5）, 1038－1048.

Pelphrey, K. A., Sasson, N. J., Reznick, J. S., Paul, G., Goldman, B. D., & Piven, J.（2002）. Visual scanning of faces in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32（4）, 249－261.

Pelphrey, K. A., Singerman, J. D., Allison, T., & McCarthy, G.（2003）. Brain activation evoked by perception of gaze shifts: The influence of context. *Neuropsychologia*, 41（2）, 156－170.

Pelphrey, K. A., Viola, R. J., & McCarthy, G.（2004）. When strangers pass: Processing of mutual and averted social gaze in the superior temporal sulcus. *Psychological Science*, 15（9）, 598－603.

Perrett, D. I., Harries, M. H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P. J., Mistlin, A. J., et al.（1989）. Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and actions. *Journal of Experimental Biology*, 146, 87－113.

Perrett, D. I., Hietanen, J. K., Oram, M. W., & Benson, P. J.（1992）. Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*（Series B: Biological Sciences）, 335, 23－30.

Perrett, D. I., Smith, P. A., Potter, D. D., Mistlin, A. J., Head, A. S., Milner, A. D., et al.（1985）. Visual cells in the temporal cortex sensitive

to face view and gaze direction. *Proceedings of the Royal Society of London* (Series B: Biological Sciences), 223, 293 – 317.

Pickles, A., Bolton, P., Macdonald, H., Bailey, A., Le Couteur, A., Sim, C. H., et al. (1995). Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: A twin and family history study of autism. *American Journal of Human Genetics*, 57, 717 – 726.

Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., & Courchesne, E. (2004). The brain response to personally familiar faces in autism: Findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, 127 (12), 2703 – 2716.

Pierce, K., Mueller, R. A., Ambrose, J., Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: Evidence from functional MRI. *Brain*, 124, 2059 – 2073.

Piven, J. (2001). The broad autism phenotype: A complementary strategy for molecular genetic studies of autism. *American Journal of Medical Genetics*, 105 (1), 34 – 35.

Piven, J., & Palmer, P. (1997). Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38 (8), 1011 – 1021.

Piven, J., & Palmer, P. (1999). Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: Evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*, 156 (4), 557 – 563.

Piven, J., Palmer, P., Jacobi, D., Childress, D., & Arndt, S. (1997). Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*, 154 (2), 185 – 190.

Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Lainhart, J., Bolton, P., Chase, G. A., et al. (1994). Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychological Medicine*, 24 (3), 783 – 795.

Prather, M. D., Lavenex, P., Mauldin-Jourdain, M. L., Mason, W. A., Capitanio, J. P., Mendoza, S. P., et al . (2001). Increased social fear and decreased fear of objects in monkeys with neonatal amygdala lesions. *Neuroscience*, 106 (4), 653 – 658.

Puce, A., Allison, T., Asgari, M., Gore, J. C., & McCarthy, G. (1996). Differential sensitivity of human visual cortex to faces, letterstrings, and

textures: A functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 16 (16), 5205 - 5215.

Puce, A., Allison, T., & McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception Ⅲ. Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cerebral Cortex*, 9, 445 - 448.

Risch, N., Spiker, D., Lotspeich, L., Nouri, N., Hinds, D., Hallmayer, J., et al. (1999). A genomic screen of autism: Evidence for a multilocus etiology. *American Journal of Human Genetics*, 65 (2), 493 - 507.

Rogoff, B. (1990). *Apprenticeship in thinking: Cognitive development in social context.* New York: Oxford University Press.

Rolls, E. T. (1992). Neurophysiological mechanisms underlying face processing within and beyond the temporal cortical visual areas. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (Series B: Biological Sciences), 335, 11 - 20.

Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23 (2 - 3), 125 - 141.

Schultz, R. T., Gauthier, I., Klin, A., Fulbright, R. K., Anderson, A. W., Volkmar, F., et al. (2000). Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 57 (4), 331 - 340.

Sigman, M., Ruskin, E., Arbeile, S., Corona, R., Dissanayake, C., Espinosa, M., et al. (1999). Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome, and developmental delays. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 64 (1), 1 - 114.

Smith, E. G., Morris, J. P., & Pelphrey, K. A. (2005, May). *Functional neuroimaging of audiovisual speech perception in autism.* Poster presented at the International Meeting for Autism Research, Atlanta, GA.

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Schroeder, U., Grossenbacher, P. G., Federlein, J., Buttner, T., et al. (1999). Knowing no fear. *Proceedings of the Royal Society of London* (Series B: Biological Sciences), 266, 2451 - 2456.

Valsiner, J. (1987). *Culture and the development of children's action.* Chichester, UK: Wiley.

van der Geest, J. N., Kemnet, C., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2002). Gaze behavior of children with pervasive developmental disorder toward human faces: A fixation time study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43 (5), 669 – 678.

Veenstra-Vanderweele, J., Cook, E., Jr., & Lombroso, P. J. (2003). Genetics of childhood disorders: XLVI. Autism, Part 5: Genetics of autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42 (1), 116 – 118.

Vygotsky, L. S. (1978). *Mind and society: The development of higher mental processes.* Cambridge, MA: Harvard University Press.

Wang, A. T., Dapretto, M., Hariri, A. R., Sigman, M., & Bookheimer, S. Y. (2004). Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43 (4), 481 – 490.

Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., Kim, H., Polis, S., et al. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 306, 2061.

Whalen, P. J., Rauch, S. L., Etcoff, N. L., McInerney, S. C., Lee, M. B., & Jenike, M. A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience*, 18 (1), 411 – 418.

Wing, L. (1981). Sex ratios in early childhood autism and related conditions. *Psychiatry Research*, 5, 129 – 137.

Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 9 (1), 11 – 29.

Winston, J. S., Strange, B. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nature Neuroscience*, 5 (3), 277 – 283.

Wolff, S., Narayan, S., & Moyes, B. (1988). Personality characteristics of parents of autistic children: A controlled study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 29 (2), 143 – 153.

Wright, T. M., Pelphrey, K. A., Allison, T., McKeown, M. J., &

McCarthy, G. (2003). Polysensory interactions along lateral temporal regions evoked by audiovisual speech. *Cerebral Cortex*, 13 (10), 1034 –1043.

Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of autism in a U. S. metropolitan area. *Journal of the American Medical Association*, 289, 49 –55.

Zeki, S., Watson, J. D., Lueck, C. J., Friston, K. J., Kennard, C., & Frackowiak, R. S. (1991). A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 11 (3), 641 –649.

第四章

威廉姆斯综合征：用于探讨脑与行为关系的典型发展性综合征

Helen Tager-Flusberg
Daniela Plesa Skwerer

威廉姆斯综合征（Williams syndrome，WS）是一种相对罕见的遗传性神经发育障碍。直到20世纪60年代早期（Williams，Barratt-Boyes，& Lowe，1961；Beuren，1972）才被首次报道。对于威廉姆斯综合征最初的描述主要是临床表现和颅面部的特征。这些临床上确定的特征包括特殊的心脏缺陷（主动脉狭窄）、胃肠道疾病、高钙血（特发性）症、声音嘶哑、星状虹膜及“小精灵”面容。大多数威廉姆斯综合征患者有轻度至中度的智力障碍和学习困难。现在，我们知道威廉姆斯综合征是由7号染色体长臂（7q11.23）某片段内大约20个基因微缺失引起的，现在分子遗传学的研究已经鉴别出该区域的特异基因(Korenberg et al.，2000；Stock et al.，2003；Tipney et al.，2004)。

Ursula Bellugi首次把威廉姆斯综合征引入到认知心理学领域。在早期研究中，她发现威廉姆斯综合征儿童和青少年在认知和语言测试中有明显的异常表现（Bellugi，Marks，Bihrle，& Sabo，1988；Bellugi，Sabo，& Vaid，1988)。

这些最初的研究坚持认为，威廉姆斯综合征患者在完整的语言功能和严重认知损伤之间是相互分离的（Jackendoff，1994；Pinker，1994)，这些观点共同支持语言模块的独立性。但是随着研究的不断深入，实际上，我们清楚地认识到患有威廉姆斯综合征的儿童或成人确实存在语言障碍，并且他们的语言能力程度与心理年龄发育迟缓是相称的（Volterra，Capirci，Pezzini，Sabbadini，&

Vicari，1996）。此外，一些研究表明患有威廉姆斯综合征的儿童，在学习词法复杂的语言时表现出力不从心（Karmiloff-Smith et al.，1997），并且与语法能力相当的正常儿童相比，患有威廉姆斯综合征的儿童伴有语言和沟通能力障碍（Levy 和 Hermon，2003）。过去关于威廉姆斯综合征中语言和认知相分离的观点已经逐渐被一系列假说所取代，这些假说更为深入地探讨威廉姆斯综合征患者的能力和缺陷（Landau et al.，2006；Mervis，2003）。目前，较为流行的经过精心设计和严格控制的实验研究也证实了以下观点：即使认知系统出现貌似专业化的趋势，但是它实质上包括了多种机制，并且在多个水平和不同进度上与其他系统的相互作用下发育成熟（Thomas & Karmiloff-Smith，2005）。

在我们看来，威廉姆斯综合征是一种典型综合征，可为神经认知结构发展和形成提供精细的分析，且可以用来绘制脑与基因的关系。与自闭症或特定语言损害（Dawson & Bernier，本书第二章；Pelphrey & Carter，本书第三章；Liegeois，Morgan ，& Vargha-Khadem，本书第七章）等复杂的障碍疾病不同的是，几乎所有有临床表现的威廉姆斯综合征个体都有明确且共同的遗传原因，这种遗传一致性通过标准化测试中患者的特定认知和个性特征得以体现（Klein-Tasman & Mervis，2003；Mervis et al.，2000）。在过去的十年里，通过人类研究和动物模型研究，我们对威廉姆斯综合征的特定缺失基因功能有了深入的认识（Bellugi & St. George，2000；Danoff，Taylor，Blackshaw，& Desiderio，2004；Frangiskakis et al.，1996）。与其他遗传性综合征对比，例如，唐氏综合征（DS）和脆性 X 染色体综合征，许多威廉姆斯综合征儿童和成人只伴有轻度精神发育迟缓和学习困难，因此研究者可以研究更多直接的遗传变异对脑和认知发展的特定影响而非整体性影响。

正因为如此，Bellugi 曾认定（Bellugi & St. George，2000；Bellugi，Wang，& Jernigan，1994）对威廉姆斯综合征这一独特的综合征进行研究，会对新兴的发展性认知神经科学产生重大影响（Mervis，2003；Tager-Flusberg，2004），事实证明的确如此。

本章我们主要讨论威廉姆斯综合征研究中备受关注的两个领域：视觉空间认知和社会认知。起初，人们发现在标准化测试中，威廉姆斯综合征患者的视觉空间认知严重受损，而其社交和表面上相对复杂的社会技能是相对完整的，这说明他们的社会认知能力可能未受损。但是，通过近十年的研究，我们对威廉姆斯综合征患者视觉空间和社会信息神经处理系统的相应的优势和局限性有了更加复杂和细微的探讨。运用各种认知神经科学的研究方法对不同人群进行研究，我们对这两个领域的神经认知系统有了更好的认识。这一点我们在文献

综述中已提及。

威廉姆斯综合征患者的视觉空间认知

人们一致认为，视觉空间认知缺陷是威廉姆斯综合征患者在认知层面上最明显的缺陷（Bellugi et al.，1988；Bellugi，Bihrle，Neville，Jernigan，& Doherty，1992；Farran & Jarrold，2003；Morris & Mervis，1999）。在积木构建（Wechsler，1974）或类似的图形构建（Elliott，1990）等心理测验中，威廉姆斯综合征患者的表现较差，这往往被认为是他们的空间认知缺陷的标志。与此同时，许多研究者也发现威廉姆斯综合征患者在面孔识别上表现出相对优势（Bellugi et al.，1988；BeHugi，Wang，& Jernigan，1994；Tager-Flusberg，Plesa Skwerer，Faja，& Joseph，2003；Wang，Doherty，Rourke，& Bellugi，1995）：在标准化测试中，如 Benton 面孔识别测试（Benton，Hamsher，Varney，& Spreen，1983），这些患者的得分基本正常，有时甚至比心理年龄匹配的对照组得分还要高。通过威廉姆斯综合征患者对陌生环境下熟悉物体的命名测试，另外一些研究（Hoffman & Landau，2000；Jordan，Reiss，Hoffman，& Landau，2002；Wang et al.，1995）也表明威廉姆斯综合征患者的物体识别能力和其他复杂视知觉（如生物运动）方面的能力都很突出。因此，威廉姆斯综合征患者在不同视觉空间任务中损伤的不一致性反映了其在视觉知觉领域中既有优势又有缺陷，这引发了我们对许多有趣问题的思考，包括基因靶向的特异性、认知结构的选择性保留和该领域表现层面发展过程的本质。

要了解威廉姆斯综合征患者的视觉空间缺陷的本质，就必须理解空间认知系统的复杂结构组成和“正常”的分化，包括视觉空间加工的神经基础以及和备选基因之间的潜在关系。我们认为只有综合各种研究方法，譬如，行为表现的分解和分析法、眼球追踪法、电生理及神经影像研究法，才能够理清看似相互矛盾的种种实验结果，也就是理清为什么威廉姆斯综合征患者在完成某些实验任务时（如图形构建、模仿和画画）表现出严重的能力缺陷，而在完成另外一些实验任务时（如面孔和物体识别），他们又表现出了相对突出的能力。

实验学研究

威廉姆斯综合征患者视觉空间能力认知的研究围绕行为特征的三个主要假

说，具体为：（1）局部处理偏移假说（Bellugi et al.，1992，1994）。该假说认为威廉姆斯综合征患者的视觉空间缺陷是因为他们的处理方式异常，特别是他们只关注图片部分而非整体，并且更喜欢处理局部特征而非整体结构。（2）背侧通路缺陷假说（Atkinson et al.，1997）。该假说认为视觉空间缺陷和顶叶缺陷有关，特别是与视觉信息的背侧皮质通路功能异常有关，该通路主要参与空间关系的加工处理和空间定向行为的视觉控制。（3）视觉短时记忆缺陷假说（Landau et al.，2006）。该假说认为视觉短时记忆的损害影响了空间信息获取和内处理，最终导致威廉姆斯综合征患者在视觉空间构建任务中，适当地使用空间再现能力的选择性缺失。

最初，研究人员对威廉姆斯综合征患者在执行视觉空间任务中表现出的缺陷进行描述时，主要是将威廉姆斯综合征患者与唐氏综合征患者进行对比，强调二者在搭积木任务（Bellugi，Sabo，& Vaid，1988）和模仿任务（Bellugi et al.，1994；Bihrle，Belhgi，Dells，& Marks，1989）中所犯错误的性质存在差异：在搭积木任务中，威廉姆斯综合征患儿能正确选择积木但无法将它们拼接在一起；而唐氏综合征儿童能够搭建出大致的结构却无法将各个积木摆放在正确的位置。同样，在其他空间结构测试中，例如，视觉动作整合发展性测验（Beery & Buktenica，1967），要求被试模仿复杂程度不同的一系列图片，威廉姆斯综合征被试经常完全准确地画出图片的细节，但不能把握它们的整体排列。

根据这些结果，Bellugi 和同事认为该研究结果表明威廉姆斯综合征患者存在整体再现缺陷，他们能够把握细节却无法把握整体。

然而，也有几种证据对目前流行的局部处理偏移假说提出了质疑。首先，在一些有赖于整体结构处理能力的视觉空间实验任务中（如面孔和物体识别），威廉姆斯综合征患者表现正常或接近正常（Atkinson et al.，1997；Hoffman & Landau，2000；Mervis，Morris，Bertrand，& Robinson，1999）。其次，威廉姆斯综合征患者在一些构形处理任务中的表现也尚可，这些任务包括探测知觉组织的任务和需要使用片段信息形成整体知觉的视觉关闭任务（如 Mooney 面孔测试，1957）。我们也注意到，直到童年晚期，正常儿童在整体水平上的信息处理的速度才明显快于局部水平上的信息处理速度（Farran，Jarrold，& Gatherole，2003）。

Pani、Mervis 和 Robinson（1999）利用对整体结构效应敏感的视觉搜索任务，发现视觉组织机制同样促进了成人威廉姆斯综合征和正常对照组的视觉搜索。两组被试都表现为受格式塔式组织的影响比受显示大小的影响更大。最

近，Deruelle、Rondan、Mancini 和 Livet（2006）对威廉姆斯综合征儿童和青少年进行了一组包括四个任务的探测结构能力的测验，发现威廉姆斯综合征患者与心理年龄匹配的正常对照组在所有实验任务中的表现一致，而与实际年龄相匹配对照组在其中三个实验任务中表现一致。

进一步检测威廉姆斯综合征患者在整体和局部结构刺激任务中的敏感性，发现威廉姆斯综合征患者在被指导的情况下能够在整体和局部水平上处理视觉信息，并且能处理偏向依赖于执行任务的类型（Farran et al.，2003）。当前尚缺乏关于威廉姆斯综合征患者在整体水平或局部水平上存在缺陷的证据，提示局部处理偏向假说可能还无法解释在一些复杂的视觉构建任务中的严重缺陷。比如，积木搭建任务，它要求被试者对空间信息进行处理和储存，并且利用空间信息指导行为动作。的确，正如 Farran 和 Jarrold（2003）指出的那样，局部加工处理偏向能够让他们更好地分析积木构图刺激物的各个部分，从而提高而非降低他们的表现。

如果视觉构建任务涉及空间工作记忆、注意、计划和执行功能，那么，只有对威廉姆斯综合征患者的表现进行详细的成分分析才能使我们找出他们表现不好的可能根源。

在一项电脑化的积木构建任务中，Hoffman、Landau 和 Pagani（2003）检测威廉姆斯综合征患者眼睛注视和在简单与复杂视觉空间任务中所犯错误的方式。在只包括单一颜色的积木任务中，威廉姆斯综合征儿童和心理年龄匹配对照组表现相当，并且出现类似的眼睛注视方式，这些表明威廉姆斯综合征患者基本的执行加工和知觉组织的一些方面是完整的。然而，在更加复杂的积木设计中，威廉姆斯综合征儿童的表现急剧下降，其原因是他们较少地注视模型和检查自己的结果，并且当他们发现错误时很少去尝试修正。Hoffman 等人的结论是：威廉姆斯综合征患者表现为空间关系的持续缺陷，它影响着执行加工的完整性，随着任务复杂性的增加，患者的表现逐渐下降。这一解释是一种“瀑布式”进程（Thelen & Smith，1994），即该进程中一个方面的下降会影响任务中其他进程甚至整个发展过程的变化（Hoffman et al.，2003）。因此，我们得知只有理解了具体哪个环节存在缺陷才能让我们弄清威廉姆斯综合征患者中视觉空间缺陷的本质，并使我们进一步认识正常发展的空间认知系统的结构。

Atkinson 和他的同事认为威廉姆斯综合征视觉空间任务中的表现可能与皮质背侧通路功能缺失有关，该通路负责编码空间关系的信息和对行为进行视觉控制。以这种观点，威廉姆斯综合征患者在一些物体和面孔识别任务中的表现相对正常，而在一些视觉构图任务中的表现较差，这一现象在 Atkinson 及其同

事看来反映了威廉姆斯综合征患者主要负责识别物体特征的腹侧通路（枕颞叶）是正常的，而负责空间处理（如物体定位和动作探测）的背侧通路（枕顶叶）是受损的（Ungerleider & Mishkin，1982）。Galaburda 和 Bellugi（2000）对四个生前患威廉姆斯综合征的儿童和成人进行解剖学研究后的发现与以上假说相吻合，他们发现所有人的脑枕顶叶和中央沟缩短，这使得人们开始关注可能存在的发育异常影响大脑的背侧通路。

为了证实背侧和腹侧皮质通路是否存在功能性分离，Atkinson 和同事（1997，2003）检测了威廉姆斯综合征患儿的整体运动连贯阈值，并将检测结果与类似的连贯测试相比。同时通过缝隙插卡这一视觉手动任务对威廉姆斯综合征患儿进行检测，并将测试结果与知觉匹配的缝隙定向任务相比。

另外，他们利用一系列的抑制任务检测威廉姆斯综合征儿童的额叶功能。威廉姆斯综合征儿童在这些任务中表现形式各异，其中一小组被试者在大部分任务中表现基本正常，而其他组儿童在执行任务时有不同程度的困难，尤其是那些有赖于额 - 顶回路的任务（例如，与空间定位反应有关的前额控制任务）。这些发现可以解释为一种整体视觉处理的持续的不成熟性，这种不成熟性表明了其他系统和不成熟系统背侧和腹侧功能平衡失调（Atkinson et al.，2003，p. 166）。这些实验结果的不一致性表明，广泛的背侧通路受损无法解释威廉姆斯综合征患者的视觉空间构建认知表现极差，同时我们还需对该缺陷的神经基础进行进一步的具体研究。另外，Reiss、Hoffman 和 Landau（2003）发现威廉姆斯综合征个体在生物和运动连贯性双实验任务（两项任务都是由一个关键的背侧区域 V5 调控）中表现正常，表明任何背侧通路损伤可能是选择性的。

由于威廉姆斯综合征患者空间再现能力严重受损可能是导致他们很难完成积木构建任务的潜在原因之一（Hoffman et al.，2003）。一些研究人员认为，视觉空间记忆缺陷与威廉姆斯综合征患者对空间信息的获取、保存和处理能力的选择性缺陷有关（Jarrold，Baddeley，& Hewes，1999；Vicari，Bellucci，& Carlesimo，2003）。与 Atkinson 及其同事实验类似，Dilks、Landau、Hoffman 和 Oberg（2003）也让威廉姆斯综合征患者及正常对照组做了一组插卡（行动/背侧通路）和匹配缝隙定向任务（知觉/腹侧通路），要求他们在看到缝隙之后立即作出反应或者延迟作出反应。其中要求受验者立即作出反应时，威廉姆斯综合征患者与对照组在匹配任务中表现相当；但当要求被试者延迟作出反应时，威廉姆斯综合征患者在两组任务中的表现都与正常对照组有明显差异。该现象支持了视觉短期记忆对威廉姆斯综合征的视觉空间缺陷起重要作用的观点。

总之，在对威廉姆斯综合征患者视觉空间能力的研究中，根据特定实验任务所涉及的功能（例如，认知功能和构建功能），威廉姆斯综合征患者的表现复杂多样，这也表明对于威廉姆斯综合征患者在视觉空间认知的有些方面所表现出的严重缺陷的根源和本质存在不同的解释。因此，我们还须进一步研究视觉空间能力及负责空间认知的神经机制的发展轨迹，从而加深我们对威廉姆斯综合征患者视觉空间能力保留和损伤的理解。

发展性研究

对于威廉姆斯综合征中视觉空间认知发展的研究较少，并且非正常发展轨迹和正常却延迟（或停顿）发展轨迹之间的矛盾尚有大量问题没有解决。早期对比威廉姆斯综合征患儿及唐氏患儿行为的研究，证明了视觉空间认知是偏离性而非延迟性发展的（Bellugi，Sabo，& Vaid，1988；Bellugi et al.，1994）。然而，随后的研究利用了不同对照组并且对正常发展儿童的行为特征进行分析后表明，发展性模式能更好地说明在一系列视觉构建任务中威廉姆斯综合征患儿所表现出的缺陷特征。比如，在图形构建任务中，正常发展幼童往往会对图形缺损处进行修正，威廉姆斯综合征患者也是如此（Akshoomof & Stiles，1996），并且随着年龄的增长，威廉姆斯综合征患儿的表现不断提高，而绝大多数成年威廉姆斯综合征患者在该任务中不会出现错误（Mervis et al.，1999）。研究人员在对威廉姆斯综合征患者绘画能力的纵向研究中，也发现了其表现随年龄的增长而明显提升（Bertrand & Mervis，1996）。

最近，Georgeopoulos 等人（Georgeopoulos，Kurz，& Landau，2004）对比研究了威廉姆斯综合征患儿和心理年龄匹配的正常发展儿童的图片临摹能力。与 Georgeopoulos 等人所做的绘画能力发展实验相似，Bertrand 等人（Bertrand，Mervis，& Eisenberg，1997）发现，威廉姆斯综合征患儿的临摹能力与正常发展儿童相比还停留在更早的发育阶段，这表明，威廉姆斯综合征患者的发展缺陷反映了一种停滞性障碍而非偏差性障碍。

尽管缺乏对威廉姆斯综合征患者的纵向研究，以及对威廉姆斯综合征婴儿和幼儿的相关研究，还有文献认为威廉姆斯综合征患者存在能力异常发展。Brown 等人对威廉姆斯综合征幼儿（23—37 个月龄）进行了一项基于“双任务眼跳范式”来测试被试者的眼跳实验策划，其目的在于探讨简单视觉引导行为下的空间再现（Brown et al.，2003）。心理年龄匹配的唐氏综合征幼儿对照组与正常发展儿童在以身体为中心的空间坐标上表现出相同的眼跳。威廉姆

斯综合征幼儿在确定靶目标方向时无法像其他对照组一样将视网膜外信息与视网膜信息整合到同一范围。他们在眼跳实验中表现出了缺陷，这表明与对照组相比，威廉姆斯综合征幼儿更依赖皮层下加工处理机制。尽管患者早期的视觉引导行为的空间再现差异可能会影响视觉－空间能力的发展轨迹，但我们还需要进行更多的研究，尤其是纵向研究，来证实威廉姆斯综合征患者中的视觉空间能力发展方式属正常还是异常。

到目前为止，绝大多数实验证据表明，威廉姆斯综合征患者的空间能力发展正常，但相对语言能力发展较慢（Atkinson et al.，2001；Jarrold，Baddeley，& Hewes，1998），而且在某些方面的能力还不如6岁的正常儿童。这可能证明了威廉姆斯综合征患者的空间认知系统具有正常的认知结构，但有些部分受损而有些部分又相对完好（Landau et al.，2006），这表明视觉空间认知发展是一个受到限制的过程。

脑成像研究

纵观威廉姆斯综合征患者行为学研究，我们可以得知关于他们的视觉空间缺陷的本质尚无定论，要么是因为各种研究结果相互矛盾，要么是因为研究人员对实验结果有争议。最近，Meyer-Lindenberg 的研究团队（Meyer-Lindenberg et al.，2004）探讨了视觉空间构建缺陷的神经产物和神经基础。他们综合使用了多种研究方法，包括：（1）多模式神经影像，用于确认功能性激活方式；（2）区域体积测量法，用于确认内在的形态学异常；（3）对视觉系统的背侧流中各分级水平上的路径进行分析。实验中，他们利用了简单而精巧的功能磁共振成像任务来区分背侧通道和腹侧视觉通道。一种任务要求被试比较（匹配条件）或构建一个四边形（构建条件），该任务要求被试利用基本的线段围成的多边形拼接成正方形（见图4－1A和图4－1C），然而，另外一种任务包括两个条件，即注意位置和注意物体。其中在注意位置条件下，要求被试判断注视点十字左右两边出现的图片是否在相同的垂直位置；在注意物体条件下，要求被试判断固视点两边先后出现的图片是否一样，图片包括房子和面孔（见插图4－1E）。实验中被试分为两组：一组为智力水平正常的成年威廉姆斯综合征患者组，另一组为正常对照组，两组被试的年龄、性别、利手以及智力水平匹配，这样就确保了组间差异都是由威廉姆斯综合征引起的，而不是一般认知功能引起的。

在第一项功能磁共振成像任务中，结果显示构建任务减去匹配任务时威廉

姆斯综合征组被试者的背侧通道激活明显减退，而正常对照组被试的双侧背侧通道都被激活（见图4－1D）。不过，两组被试的腹侧通道的激活是相当的。在第二项功能磁共振成像任务中，在注意面孔刺激物和房屋刺激物的条件下，两组被试之间并没有差异，但在注意位置刺激的条件下，威廉姆斯综合征组背侧通路顶区激活明显降低（见图4－1F）。

基于体素的形态学分析（voxel-based morphometric，VBM）显示，威廉姆斯综合征患者靠近顶－枕－顶内脑沟（parietal-occipital-intraparietal sulcus，PI-OPS）的灰质体积减小。同时，通过路径分析，发现背侧通道功能异常可能是由结构改变区的传入通道受损引起的。这个研究表明，背侧视觉通道加工处理视觉信息的局部高度异常，并且为视觉空间结构的潜在遗传性状绘制了系统水平的可能表型。

此后，Meyer-Lindenberg的研究团队利用与上述实验相同的两组被试，采用多模式神经影像方法研究威廉姆斯综合征组和对照组海马的结构、功能及代谢的完整性（Meyer-Lindenberg，Mervis et al.，2005）。很多研究人员都关注海马结构（hippocampal formation，HF），因为该结构负责陈述性记忆和空间巡航信息的处理。最近的小鼠模型实验，采用基因敲除技术，将小鼠与威廉姆斯综合征患者视觉空间缺陷有关的关键基因（LIMK1 和 CYLN2）敲除，他们发现这些小鼠的海马结构基本正常，但是其功能和代谢出现明显异常。与上述研究中的小鼠模型得出的结果一样，Meyer-Lindenberg，Mervis 和他的同事（2005）利用正电子放射技术（positron emission tomography，PET）和功能磁共振成像技术对成年威廉姆斯综合征患者展开研究，结果发现：与对照组相比，威廉姆斯综合征组海马结构的前部出现了明显的代谢异常和功能异常（海马结构前部的血流量明显减少，海马结构的前部对不同视觉刺激物的不同反应消失）。综合分析该实验结果，威廉姆斯综合征患者海马能量代谢和突触活动的抑制，为他们的长时记忆缺陷和空间巡航障碍等症状提供了神经生物学依据，同时也表明了威廉姆斯综合征患者特定基因的缺失，而这些基因对于人类海马的功能至关重要。

威廉姆斯综合征患者视觉空间认知研究的总结

关于威廉姆斯综合征患者视觉空间认知的研究说明，患者的视觉空间能力并没有像此前人们认为的那样完全受损。此外，研究者发现，在该领域内更为精细的缺陷与只有在神经系统水平上才可能确认的一些专门的结构有关。目前

多项研究正在进行之中，研究对象为非典型的基因缺失或复制的人群和鼠类模型，这些研究旨在对某些行为表型（包括威廉姆斯综合征患者的视觉空间构建缺陷）的神经基础异常进行可能的基因测定。

威廉姆斯综合征患者的社会认知

社会认知是对威廉姆斯综合征儿童和成人研究中最引人关注的方面之一。威廉姆斯综合征儿童对他人，即使是陌生人也表现出强烈的兴趣。他们情感丰富、社交活跃，这一点我们从其父母叙述、临床报告和系统的检查中不难发现（Jones et al.，2000；Mervis & Klein-Tasman，2000）。事实上，有研究人员认为上述这些特征再结合威廉姆斯综合征患者相对的言语能力、较强的表达交际能力（Reilly，Klima，& Bellugi，1990）以及外向、友善、好交际的性格特征（Gosch 和 Pankan，1994），表明了威廉姆斯综合征与自闭症明显不同，威廉姆斯综合征患者的社交认知能力应该是完整的（Karmiloif-Smith，Klima，Bellugi，Grant，& Baron-Cohen，1995；Tager-Flusberg，Boshart，& Baron-Cohen，1998）。然而，尽管威廉姆斯综合征患者有上述好交际的性情，但威廉姆斯综合征儿童在交友时也常常碰到一些困难，并且大多数威廉姆斯综合征成人在社交互动时也往往表现出高度焦虑和社交孤立（Davies，Udwin，& Howlin，1998；Dykens & Rosner，1999；Udwin，& Yule，1991）。因此，正如上述的威廉姆斯综合征患者在视觉空间领域的表现，他们在社交认知上比常人表现出更为复杂的优势和缺陷。在对社会认知的研究中，我们主要描述了威廉姆斯综合征患者中一些异常的社会表型，从而确定该人群在社会影响下神经认知机制和具有特征性的损伤。

实验性研究

早期对威廉姆斯综合征中社交认知能力的研究主要集中在心智理论能力上，即威廉姆斯综合征患者根据他人的心理状态（如意图打算、知识结构和信念）来预测和解释他人的行为。Karmiloif-Smith 及其同事（1995）在早期的一项实验研究中发现，大多数威廉姆斯综合征被试者都能通过标准的初级和高级的信念任务测试，由此他们认为威廉姆斯综合征患者的心智理论能力尚未受损（Karmiloif-Smith et al.，1995，p. 202），但是之后的一系列研究表明威廉姆斯综合征患者的心智理论能力的确是受损的。Flusberg 和 Sullivan（2000）对

比研究了威廉姆斯综合征幼儿和与其年龄、智商及标准语言测试相匹配的另外两组，即帕－魏二氏综合征（Prader-Willi syndrome，PWS）儿童组和非特异性的智力迟缓儿童组在错误信念和其他心智理论能力实验任务中的表现。

帕－魏二氏综合征是一种罕见的遗传性疾病，它是由15号染色体长臂11—13区域父系来源基因的半合子缺失引起的。对比研究发现，帕－魏二氏综合征患者与威廉姆斯综合征患者的智商水平差不多，但是帕－魏二氏综合征患者的认知能力却未表现出威廉姆斯综合征患者所特有的言语及非言语能力上的“高峰和低谷”现象。因此，在一般的认知能力测试实验中，帕－魏二氏综合征患者是威廉姆斯综合征患者很好的参照对象，同时，通过对比研究也能让研究人员更好地了解威廉姆斯综合征所特有的社会表型。

在三个不同的一级心智理论任务中，威廉姆斯综合征儿童与匹配对照组儿童的表现相当（Plesa Skwerer & Tager-Flusberg，2006；Tager-Flusberg & Sullivan，2000）。在其他一系列较高级心智理论测试任务中，研究人员对比了威廉姆斯综合征青少年和帕－魏二氏综合征的青少年以及智力发育迟缓青少年，发现他们在二级信念推理任务（Sullivan & Tager-Flusberg，1999）、辨别谎言和玩笑（Sullivan，Winner，& Tager-Flusberg，2003）以及根据他人品质特点来推断其意图（Plesa Skwerer & Tager-Flusberg，2006）中的表现是相当的。在所有的更高级的测试任务中，大多数的威廉姆斯综合征被试者和对照组被试者一样，都较难通过实验测试，尤其是根据心理状态来作出自己的正确判断。因此，对威廉姆斯综合征儿童及青少年患者的心智理论研究并未证明他们在该领域的能力是相对完整的。相反，在利用叙述推理来理解他人的心理状态时，威廉姆斯综合征患者常常表现出社交认知能力缺陷。

我们可以借助社会性刺激的直觉线索，如人脸、声音和身体动作对他人有更加直接的认识。通过对威廉姆斯综合征患者的社会知觉能力的研究，我们发现威廉姆斯综合征患者的有些能力被保留下来，而有些能力却是受损的。正如前文中我们提到的那样，威廉姆斯综合征患者在面孔识别的标准化测试中表现正常，甚至比心理年龄匹配的对照组表现更好（Bellugi，Marks et al.，1988；Bellugi et al.，1994；Karmiloff-Smith，1997；Tager-Flusberg et al.，2003；Udwin & Yule，1991）。一些研究人员认为，威廉姆斯综合征患者之所以在标准化测试中表现较好，是因为他们利用了非典型的片段策略识别面孔，而不是整体地对面孔进行识别（Deruelle，Mancini；Livet，Casse-Perrot，& de Schonen，1999；Elgar & Campbell，2001；Gagliardi et al.，2003；Karmiloff-Smith，1997；Karmiloff-Smith，Scerif，& Thomas，2002）。

为了验证以上观点是否正确，Tager-Flusberg 及其同事（2003）采用了由 Tanaka 和 Farah（1993）设计的整体－部分方法。该方法对比研究了整张面孔的面部特征和独立的面部特征的识别差异，这些面孔可能是正立的，也可能是倒立的。研究发现，威廉姆斯综合征患者与年龄匹配的对照组在不同的条件下均有相似的表现，但威廉姆斯综合征患者在完整的正立面孔测试中的表现要明显优于在倒立的面孔测试中的表现，且其总体表现相对较差。在正立条件下，整体面孔加工的优势表明威廉姆斯综合征患者和正常人一样整体地对面孔进行编码和识别，并且证明了威廉姆斯综合征患者面孔加工能力的相对保留。其他实验利用不同的范式来测试威廉姆斯综合征患者的整体面孔识别，也得到了类似的结果（Schofield，Verbalis，Plesa Skwerer，Faja，& Tager-Flusberg，2004）。

还有一些实验研究了威廉姆斯综合征患者的情绪识别能力。Tager-Flusberg 及其同事（1998）通过 Baron-Cohen 眼部实验任务（Baron-Cohen，Jolliffe，Mortimore，& Robertson，1997），该实验任务要求被试者根据仅有眼部的面孔照片来识别此人复杂微妙的心理状态，他们发现，威廉姆斯综合征成人的表现明显优于对照组。Baron-Cohen 在另一组样本足够大的更为严格并改良的眼部实验任务中（Baron-Cohen，Wheelwright，Hill，Raste，& Plumb，2001）发现，与年龄相匹配的对照组相比，大多数威廉姆斯综合征成年被试者的表现却很差，而与精神发育迟缓或学习困难的年龄、智商相匹配的被试者相比，几乎没有差异（Plesa Skwerer，Verbalis，Schofield，Faja，& Tager-Flusberg，2006）。

其他研究也发现威廉姆斯综合征儿童及成人在辨认、匹配和识别基本情绪的面部表情方面，与匹配一致的对照组表现相当。Tager-Flusberg 和 Sullivan（2000）对年龄、智商、语言相匹配的威廉姆斯综合征儿童、帕－魏二氏综合征儿童及非特异性精神发育迟缓儿童进行情绪匹配实验测试，该实验是由 Hobson，Ouston 和 Lee（1988）开创的。威廉姆斯综合征儿童在识别和匹配情绪的面部表情方面的表现尚好，与对照组相比未见明显优势。Gagliardi 及其同事（2003）对这些儿童进行动态面部表情理解测试后也得出了同样的结论。

Plesa Skwerer、Faja、Schofield、Verbalis 和 Tager-Flusberg（2006）以威廉姆斯综合征青少年及成人为实验组，以年龄相匹配的正常被试及精神发育迟缓/学习障碍者为对照组，对比研究被试者在标准化情绪识别实验任务——非言语准确性量表的诊断性分析（DANVAS）（Nowicki & Duke，1994）中的表现。该电脑控制的实验任务要求被试者为每一个呈现的面孔或声音选择合适的情绪标签（愉快、悲伤、愤怒、害怕）。在面孔和声音的识别测试中，与年龄

相匹配的正常被试者相比，威廉姆斯综合征患者的准确度较低，但与年龄、智商都匹配的学习障碍对照组相比，准确度相似。以上三组被试在面孔、声音及其对应的情绪识别过程中表现出了相似的形式，这些结果表明所有被试者感知人群情绪的机制是相同的。在以上实验中，威廉姆斯综合征被试组表现出了保留的面孔识别能力和受损的面部表情识别能力，这验证了一些认知神经科学研究的结论，即促进面孔和情绪识别的机制是分离的（Haxby，Hoffman，& Gobbini，2002）。根据 Haxby 及其同事研究的模式，面孔知觉是由分散的神经系统所调节的，该系统能区分面孔中的不变特征和易变特征（如面部表情），且不变特征对面孔识别非常重要，而易变特征对于我们进行社会交往更有用。

此外还有一组社会－知觉测试任务，该实验旨在测试威廉姆斯综合征成人根据陌生人的面部线索来判断其亲和力和可信度的能力。Bellugi、Adolphs、Cassady 和 Chiles（1999）对威廉姆斯综合征成人及与其年龄、性别相匹配的正常控制组进行了该测试任务（该任务由 Adolphs 所设计）（Adolphs，Tranel，& Damasio，1998）。实验发现，与对照组相比，威廉姆斯综合征成人整体上给出了异常的正性评价，他们认为实验中所看到的人更具亲和力，且可信度更高。这些研究表明，威廉姆斯综合征患者在处理社会线索面孔表达的社会和心理学意义上存在特殊的缺陷，而这些缺陷被认为是由于威廉姆斯综合征患者脑杏仁核功能异常引起的（Adolphs，Sears，& Piven，2001）。最近，Frigerio 及其同事（2006）又进行了一项类似的实验，实验借用了 Ekman 和 Friesen（1976）研究中用到的一组面孔，这些面孔包含正性和负性的表情。在该实验中，与对照组相比，威廉姆斯综合征被试者认为愉快的面孔亲和力更好，而负性情绪的面孔（如愤怒、厌恶、害怕、悲伤）亲和力较差。Frigerio 及其同事认为，威廉姆斯综合征患者能根据亲和力来区分人脸，但是他们却抑制不住自己去跟陌生人进行互动交流的冲动，而不去管陌生人是否有亲和力。但是该实验也存在一个问题，那就是威廉姆斯综合征患者是通过不同的面孔线索进行判断，而不像 Adolphs 及其同事（1998）的实验中所获得的结论。

威廉姆斯综合征被试者往往只是简单地根据人的表情对亲和力和可信度进行判断，他们不会运用表情以外的更微妙的线索进行复杂的社会判断。

综上所述，所有这些研究都表明威廉姆斯综合征患者在人脸识别任务中的表现要优于与其智商相匹配的对照组（如智力低下的其他被试者），但在表情识别及理解和解释他人心理状态方面均存在缺陷，同时他们对感兴趣和关注的人还可能表现为异常的社会判断。这些实验性研究结果进一步证实了先前通常采用父母报告方法的研究，威廉姆斯综合征儿童的父母通常会叙述了他们的孩

子对周围人群的集中关注、强烈的社交性、移情并伴有交友障碍和不适当行为以及盲目地对陌生人友好等情况（例如，Davies et al.，1998；Dykens & Rosner，1999；Klein-Tasman & Mervis，2003）。

发展性研究

通过对威廉姆斯综合征婴儿及幼童的异常的人格特征研究，我们探讨了威廉姆斯综合征患者对人群异常的关注、社交能力和移情反应形成的原因（Klein-Tasman & Mervis，2003；Tager-Flusberg & Plesa Skwerer）。Mervis 及其同事（2003）通过两项观测性研究，观察了威廉姆斯综合征婴儿及幼儿的注意行为。在第一项威廉姆斯综合征幼儿与正常发展儿童观察性研究中，他们比较了两组被试在与母亲及陌生同伴进行自由游戏互动中的行为表现。与正常发展儿童不同，她注视别人面孔的时间较长，并且关注程度也更加强烈。在第二项观察性研究中，他们比较了威廉姆斯综合征婴幼儿与另外一组大样本的年龄相匹配儿童在接受医生检查过程中的不同表现。各个年龄组的威廉姆斯综合征患儿在整个过程中都将目光锁定在医生身上，大多数威廉姆斯综合征患儿，尤其是小于 30 个月龄的，专注观看行为表现尤为明显，而对照组儿童却没有一个将目光紧盯着医生。Mervis 及其同事认为，在社会互动行为中威廉姆斯综合征婴幼儿具有高度的激惹性。

实验性研究发现，威廉姆斯综合征幼儿常伴有非典型性的社交性注意行为。Laing 及其同事（2002）用早期社会交流量表（Early Social Communication Scales，ESCS；Mundy & Hogan，1996）对威廉姆斯综合征幼儿和正常定向儿童进行了对比研究。

实验性研究发现，威廉姆斯综合征幼儿常伴有非典型性的社交性注意行为。Laing 及其同事（2002）用早期社会交流量表（Mundy & Hogan，1996）对威廉姆斯综合征幼儿和年龄匹配的正常儿童进行了对比研究。

与对照组相比，威廉姆斯综合征婴儿表现为物体相关行为（指向、伸手触及、要求玩具）较少，而社会相关行为（要求逗乐、轮替行为、与非物体的目光交流）较多。总体上说，威廉姆斯综合征组在二元社会交互行为上的得分较高，特别是提出更多的要求和产生更多的三元眼动。本研究的这些发现证实了先前 Mervis 和 Bertrand（1997）的结果，即与正常发展儿童对照组相比，我们无法在威廉姆斯综合征儿童身上建立社会交流行为（如联合注意）和语言习得之间的预测性联系。

科学家们通过父母报告测量的方式对威廉姆斯综合征婴儿和儿童的性格进行研究，发现他们中的很多人可以归入“困难”儿童的范畴——尽管他们与其他困难儿童相比有很多不同，他们表现出更多的接受（approach）行为，而不是趋避（withdrawal）行为（如 Tomc，Williamson & Pauli，1990）。Jones、Anderson、Reilly 和 Bellugi（1998）使用实验室性格评价组题（laboratory temperament assessment battery），对威廉姆斯综合征儿童和正常发育儿童的性格进行了对比，他们记录了孩子在父母不在场的情况下作出的情绪反应。威廉姆斯综合征患者表现为负性的面部情绪和声音情绪较少，并且痛苦的程度较低，但是正常儿童在父母不在场的时候，他们通常会表现出明显的受挫折和痛苦情绪。威廉姆斯综合征儿童与正常儿童相比，还表现为更容易从负性情绪中恢复且需要较少的安慰。从这项研究中，我们尚无法得出以下结论——威廉姆斯综合征儿童在父母离开时体验负性情绪，是否可以通过预期父母回来以后的社会性互动来调整他们的情绪表达，或者他们是否具有一种异常的依恋方式，而这一点很可能与他们对陌生人表现出的不加以区分的接受行为有关。

两项使用刺激痛苦范式（simulated distress paradigm）的研究调查了威廉姆斯综合征儿童同情在痛苦中的他人的能力。Tager-Flusberg 和 Sullivan（1999）记录了威廉姆斯综合征儿童的情绪反应，并且将他们与帕－魏二氏综合征儿童进行了比较。在实验中，被试儿童观察一名实验者撞到自己膝盖后的痛苦表情。尽管两组儿童都聚精会神地观看了实验者，但是威廉姆斯综合征患者表现出更明显的同情心（通过他们的安慰行为、同情表情及总体表现得出）。Rowe、Beccera 和 Mervis（2002）也报道了类似的结果，他们研究了学龄前期的威廉姆斯综合征儿童、正常对照组以及发育迟缓的儿童。与后两组被试儿童相比，威廉姆斯综合征儿童表现出更多的同情行为，这表明威廉姆斯综合征儿童在 4 岁时就表现出与正常人不同的性格特征。综合说来，对威廉姆斯综合征婴儿和儿童的研究说明了他们的异常注意和反应在发育早期就相当明显了。

脑成像研究

人们已经用不同的方法对威廉姆斯综合征儿童正常和异常的社会表型成分的神经基础进行了研究。正如前面所提到的，在行为学研究文献中存在着关于面孔识别是否与正常或异常的认知机制相关的争议。Mills 和同事（2000）使用 ERPs 技术调查了威廉姆斯综合征成人和正常对照组在面孔识别中的神经反

应时间序列。在实验中，被试者被要求判断正立或倒立的面孔是否是同一张面孔。威廉姆斯综合征患者在观察所有面孔刺激时，都表现出 N100 成分减小，N200 成分增大。Mills 和同事认为，N200 成分增大预示着威廉姆斯综合征患者对面孔的注意力增加。而与面孔处理有关的 N320 成分，威廉姆斯综合征成人表现出与年龄相对较小的正常被试者相似的事件相关电位波形，但与年龄匹配的被试者相比，威廉姆斯综合征成人的 N320 成分更大，时间延后。Mills 等（2000）认为“威廉姆斯综合征患者调节面孔识别的脑系统其组织结构是正常的，只是在发育时间上延迟了”。

功能磁共振成像研究表明，面孔处理的特异脑区位于颞叶下侧与梭状回平行的梭状回面孔区域（fusiform face area，FFA）（Damasio，Tranel，& Damasio，1990；Haxby et al.，1994；Kanwisher，Tong，& Nakayama，1998）。在一个初步研究中，Schultz 和同事（Schultz，Grelotti，& Pober，2001）检测了威廉姆斯综合征成人接受面孔刺激时 FFA 的激活情况，他们发现这些患者双侧 FFA 激活的位置和强度等激活形式都正常，并且威廉姆斯综合征成人 FFA 的激活选择性地针对面孔。

一项最近的研究比较了威廉姆斯综合征成人和年龄、性别匹配正常对照组的面孔处理的激活方式（Mobbs et al.，2004）。在实验任务中，被试者被要求监视不同朝向面孔的目光注视方向。Mobbs 及其同事发现，威廉姆斯综合征组与正常对照组的脑激活方式存在很大差异，但由于实验中所用到任务和刺激物本身的复杂性，所以很难解释这种差异的原因。但是该实验却着重指出了两组被试与面孔及注意加工相关的三个脑区（梭状回、颞上沟和杏仁核）在激活方式上未表现出明显差异。因此，该研究结果也再次证明了 Schultz 及其同事（2001）的观点，他们都认为威廉姆斯综合征患者与正常人一样，对面孔进行加工的脑区是相同的。这些功能成像研究和早期的认知研究同样表明威廉姆斯综合征患者与正常人群是一样的，都采用同样的认知和神经生物学机制对面孔进行加工与识别。

借助高分辨率 MRI，有关人员研究了威廉姆斯综合征患者（儿童及成人）和正常对照组相对于整个脑的特定神经区域的大小。这两个区域分别是小脑蚓部和颞上回（STG），且与威廉姆斯综合征患者异常的社会表型有关。继早期少量的相关研究之后，Schmitt、Eliez、Warsofksy、Bellugi 和 Reiss（2001）对威廉姆斯综合征成人及与其年龄、性别相匹配的对照组进行研究，对比了他们的小脑蚓部的神经解剖学结构及相关的新小脑结构，他们发现威廉姆斯综合征患者的新小脑相对较大。由此推断，新小脑增大与威廉姆斯综合征患者语言能

力相对过剩（Schmahnmnn，1991）和社交情绪行为有关，因为有社交情绪行为障碍的自闭症患者，其新小脑是缩小的。Jones 及其同事（2002）通过对威廉姆斯综合征婴儿及幼儿进行 MRI 研究后发现，他们的小脑也是较大的。这些研究结果表明，小脑非典型性的增大早在患者很小的时候就出现了。但是，目前尚无证据明确表明小脑大小与社交功能之间存在关系。

研究威廉姆斯综合征患者的另一个区域小脑蚓部颞上回，该区域与生物运动知觉及听力、语言和音乐有关，且在大小上相对保留（Reiss et al.，2000）。Reiss 及其同事对威廉姆斯综合征成人及与其年龄、性别相匹配的对照组进行了对比研究，如果脑灰质体积是相等的，则威廉姆斯综合征患者组的小脑蚓部颞上回体积比对照组要大（Hickok et al.，1995）。Reiss 及其同事认为，威廉姆斯综合征患者小脑蚓部颞上回区域的保留与其较强的语言能力和对音乐的情绪反应有关，且与威廉姆斯综合征患者社会表型中的社交情感反应的关系更加密切。

当前，对威廉姆斯综合征患者非典型的社交反应的神经生物学基础的研究主要集中在杏仁核功能。Bellugi 及其同事（1999）强调，威廉姆斯综合征成人在亲和力及可信度实验任务中的非典型性表现与双侧杏仁核受损病人的表现相似（Adolphs et al.，1998，2001）。威廉姆斯综合征患者与这些杏仁核受损的病人一样，都会去接近陌生人并且表现得格外友好，他们有良好的面孔识别能力，但是对负性面部表情的识别却存在缺陷。然而，相关人员进行了结构 MRI 研究后，对威廉姆斯综合征患者杏仁核的大小给出了不同的结论。在早期的研究中，通过对比研究和患者，研究人员发现，与整个脑相比，威廉姆斯综合征患者的杏仁核的大小是正常的（Jernigan & Bellugi，1994）。近期来自澳大利亚的一项研究报告（Martens，WiIson，& Reuters）也证明了这一观点，该报告称威廉姆斯综合征成人及儿童和对照组的双侧杏仁核在绝对体积上没有任何差异。此外，该报告未公开发表的研究还指出，被试者右侧杏仁核的体积与被试者在改良版本 Adolph 实验中对图片人物亲和力的判断有很大关系。

与这些结构的 MRI 研究发现不同，Galaburda 和 Bellugi（2002）发现威廉姆斯综合征患者尸体标本中杏仁核的总体大小明显小于对照组。与对照组的杏仁核相比，威廉姆斯综合征患者外侧核背侧部显得尤其小，并且其形状也不正常。Galaburda 和 Bellugi 猜测：由于杏仁核外侧核是与视觉皮质相联系的，因此威廉姆斯综合征患者较小的杏仁核可能导致其与视觉皮质的联系降低，从而使威廉姆斯综合征患者无法在适当的情感刺激中获得正确的感觉体验，例如，威廉姆斯综合征患者不顾危险地结交陌生人。这些神经解剖学上的差异可以解

释威廉姆斯综合征患者对陌生人异常亲近和格外友好的原因。在威廉姆斯综合征杏仁核体积这个问题上，不同研究人员得到不同结果，目前我们尚无法解释这种现象。但是通过对正常发展儿童的综合的 MRI 研究，研究人员发现杏仁核的大小存在显著的性别差异，且随着年龄变化，对威廉姆斯综合征患者进行 MRI 研究设计时我们必须考虑这些因素（Giedd，2004；Schumann et al.，2004）。

最近的一项功能磁共振成像研究更为直接地证明了威廉姆斯综合征患者的杏仁核功能与其非典型的社会性反应之间的关系。Meyer-Lindenberg，Harri 及其同事（2005）用功能磁共振成像研究了被试者在受到威胁性社会和非社会刺激后其杏仁核的激活情况。他们对比研究了无滞后威廉姆斯综合征成人和对照组的杏仁核激活方式，该实验中，两组被试都要求去匹配愤怒和害怕的面孔及危险性场景。结果发现，威廉姆斯综合征成人看到愤怒的害怕的面孔时其杏仁核的激活程度较低，但看到危险性场景时其杏仁核激活程度较高。同时，他们还发现与杏仁核紧密相连的额叶前区的激活程度也存在组间差异。与对照组不同，威廉姆斯综合征组接受面孔刺激时，其眶额皮质未被激活；而当接受社会性或非社会性刺激时，两组被试的前额叶内部及背侧部都被激活。这一现象表明，威廉姆斯综合征患者异常社会表型的神经生物学基础可能与其眶额皮质的杏仁核功能调节异常有关（Meyer-Lindenberg，Hariri et al.，2005）。

威廉姆斯综合征社会认知研究的小结

从婴儿时期开始，威廉姆斯综合征患者对他人就非常感兴趣，积极并不加区别地关注和回应他人。到了儿童期及成年期，他们也很活泼，好交际。虽然他们善于识别面孔，但是他们理解社会情感信息的能力和心智理论技能还是受到了损害。人们利用神经影像技术进行研究，特别是 Meyer-Lindenberg、Hariri 及同事（2005）的发现，强调了威廉姆斯综合征中社交认知表型可能的神经基础，该研究将最终导致人类认知成分中特定基因的发现。

临床和教育意义

威廉姆斯综合征儿童和成人有别于精神发育迟缓人群。在日常交流中，他们能力较强、口齿伶俐，并且社交活跃，这些表象掩盖了他们普遍的智力缺陷和认知领域内很多更为严重的缺陷。本章中，我们集中讨论了视觉空间认知和

社会认知，并确认了这两方面认知缺陷下的神经认知异常。如果这些缺陷表现得十分明显，那么要在威廉姆斯综合征患者童年早期这些缺陷清晰可见时就开始对他们实行行为干预。但有效的干预和教育策略有赖于高质量的研究，因为只有研究才可以解释威廉姆斯综合征患者认知缺陷的本质和未受损的特定认知能力。因此，我们必须区分视觉空间认知的不同方面，即哪些方面受到了严重损害而哪些方面又相对完好，这样我们才能通过有效的方法强化威廉姆斯综合征患者身上相对完好的认知能力，从而弥补其受损的认知能力。而在社交认知方面，因为各个年龄组威廉姆斯综合征患者对他人强烈的兴趣，我们就可以利用这一点来弥补他们在社交知觉和社交认知方面的不足。

威廉姆斯综合征患者的视觉空间缺陷和日常生活困难有关，且可以通过一些幅度较大的动作表现出来，比如，在崎岖路面行走或是下楼梯。同时，通过空间巡航及书写、握和使用铅笔、系鞋带等精细运动能力，威廉姆斯综合征患者的视觉空间缺陷也得以体现。Semel 和 Rosner（2003）描述了几种干预形式，可用于提高威廉姆斯综合征患儿的知觉能力和运动能力。与之相同的原则也可以用来设计一些适用于社交缺陷的干预。

一种干预方法是针对某个方面的具体缺陷而设计特定任务，该任务涵盖了靶向训练和指导的学习体验。该干预方法基于脑内环路的可塑性，而且有可能会逐步改善威廉姆斯综合征患者的脑回路缺损（Meyer-Lindenberg et al., 2004；Meyer-Lindenberg，Hariri，et al.，2005）。另一种方法则涵盖了诱发性补偿策略，尤其是言语的中介作用，所以它是基于威廉姆斯综合征患儿相对较好的言语能力和“在活动中自言自语”的自发倾向（Mervis et al.，1999）。在完成包含时空概念的活动时，我们可以教会威廉姆斯综合征患儿使用言语自我定位和一些单词来记住不同地点或是连续步骤，由此该干预法可以帮助他们利用其他方式来克服因缺陷引发的各种困难，比如，运动任务和空间记忆任务。同样，我们还可以教会威廉姆斯综合征儿童和成人有关表情的语言标记和细微社会线索的其他类型，这就能弥补他们在社交认知方面的缺陷，该方法也常用于治疗患自闭症谱系疾病的儿童。将来的实验应该利用行为学和神经影像学的研究方法，系统地研究和对比这些干预方法及其他干预方法在治疗威廉姆斯综合征患者视觉空间缺陷和社会认知缺陷中的效度。此外，正如我们所知道的那样，早期的集中干预治疗对威廉姆斯综合征患者较为有效，并且我们在威廉姆斯综合征婴儿出生的时候就可以利用基因测定对他们进行确诊，因此我们必须建立一些能对威廉姆斯综合征婴幼儿进行干预的新的治疗方法。

结论

虽然对威廉姆斯综合征患者的研究可能无法最终解决关于心理结构的种种矛盾的争论，但是根据实验研究，它仍将继续关注热点的复杂性问题，这些问题能加深我们对心理及脑组织与遗传特征关系的认识：社交认知方面的缺陷是否反映了基因靶向特异性？如果是这样，这些影响又体现在脑结构的什么水平？而接下来更为具体的问题是：基因缺失究竟是整体的还是局限性地影响皮质（Reiss et al.，2004）？威廉姆斯综合征行为表现究竟是定性地反映了从变异遗传演化而来的不同脑结构（Karmiloff-Smith，1998），还是反映了正常的认知结构，而且“尽管可能存在变异遗传，该结构高度受限却仍然保留”（Landau et al.，2006，p. 3）？基因行为的因果关系是非常复杂且间接性的，我们如何对行为、神经处理和特定基因的关系进行深入探讨（Karmiloff-Smith et al.，2006）？截至目前，我们才得到了一点在该领域内令人兴奋的发现，要进一步了解威廉姆斯综合征的“实验本质”，我们还有大量的工作要做。

致谢

我们感谢美国儿童健康和人类发展机构的资助（基金号：R01 HD 33470）。

参考文献

Adolphs，R.，Sears，L.，& Piven，J.（2001）. Abnormal processing of social information from faces in autism. *Journal of Cognitive Neuroscience*，13，232－240.

Adolphs，R.，Tranel，D.，& Damasio，A. R.（1988）. The human amygdala in social judgment. *Nature*，393，470－475.

Akshoomoff，N.，& Stiles，J.（1996）. The influence of pattern type on children's block design performance. *Journal of the International Neuropsychological Society.*，2，392－402.

Atkinson，J.，Anker S.，Braddick，O.，Nokes，L.，Mason，A.，& Braddick，F.（2001）. Visual and visuospatial development in young children with

Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 43 (5), 330 - 337.

Atkinson, J., Braddick, O., Anker, S., Curran, W., Andrew, R., Wattam-Bell, J., et al. (2003). Neurobiological models of visuospatial cognition in children with Williams syndrome: Measures of dorsal stream and frontal function. *Developmental Neuropsychology*, 23, 139 - 172.

Atkinson, J., King, J., Braddick, O., Nokes, L., Anker, S., & Braddick, F. (1997). A specific deficit of dorsal stream function in Williams syndrome. *NeuroReport*, 8, 1919 - 1922.

Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high-functioning adults with autism or Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 813 - 822.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 241 - 251.

Beery, K. E., & Buktenica, N. A. (1967). *Developmental test of visual-motor integration.* Cleveland, OH: Modern Curriculum Press.

Bellugi, U., Adolphs, R., Cassady, C., & Chiles M. (1999). Towards the neural basis for hypersociability in a genetic syndrome. *NeuroReport*, 10 (8), 1653 - 1657.

Bellugi, U., Bihrle, A., Neville, H., Jernigan, T., & Doherty, S. (1992). Language, cognition, and brain organization in a neurodevelopmental disorder. In M. Gunnar & C. Nelson (Eds.), *Developmental behavioral neuroscience: The Minnesota symposium* (pp. 201 - 232). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Bellugi, U., Marks, S., Bihrle, A., & Sabo, H. (1988). Dissociation between language and cognitive functions in Williams syndrome. In D. Bishop & K. Mogford (Eds.), *Language development in exceptional circumstances* (pp. 177 - 189). London: Churchill Livingstone.

Bellugi, U., Sabo, H., & Vaid, J. (1988). Spatial deficits in children with Williams syndrome. In J. Stiles-Davis, M. Kritchevsky, & U. Bellugi (Eds.), *Spatial cognition: Brain bases and development* (pp. 273 - 298). Hills-

dale, NJ: Erlbaum.

Bellugi, U., & St. George, M. (Eds.). (2000). Linking cognitive neuroscience and molecular genetics: New perspectives from Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (1), 1-107.

Bellugi, U., Wang, P., & Jernigan, T. L. (1994). Williams syndrome: An unusual neuropsychological profile. In S. Broman & J. Grafman (Eds.), *Atypical cognitive deficits in developmental disorders: Implications for brain function* (pp. 23-56). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Benton, A. L., Hamsher, K. de S., Varney, N. R., & Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment.* New York: Oxford University Press.

Bertrand, J., & Mervis, C. B. (1996). Longitudinal analysis of drawings by children with Williams syndrome: Preliminary results. *Visual Arts Research*, 22, 19-34.

Bertrand, J., Mervis, C. B., & Eisenberg, J. D. (1997). Drawing by children with Williams syndrome: A developmental perspective. *Developmental Neuropsychology*, 13, 41-67.

Beuren, A. J. (1972). Supravalvular aortic stenosis: A complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects*, 8, 45-46.

Bihrle, A. M., Bellugi, U., Delis, D., & Marks, S. (1989). Seeing either the forest or the trees: Dissociation in visuospatial processing. *Brain and Cognition*, 11, 37-49.

Brown, J., Johnson, M. H., Paterson, S., Gilmore, R. O., Gsödl, M., Longhi, E., et al. (2003). Spatial representation and attention in toddlers with Williams syndrome and Down syndrome. *Neuropsychologia*, 41 (8), 1037-1046.

Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1990). Face agnosia and the neural substrates of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 89-109.

Danoff, S. K., Taylor, H. E., Blackshaw, S., & Desiderio, S. (2004). TFII-I, a candidate gene for Williams syndrome cognitive profile: Parallels between regional expression in mouse brain and human phenotype. *Neuroscience*, 123, 931-938.

Davies, M., Udwin, O., & Howlin, P. (1998). Adults with Williams syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 172, 273-274.

Deruelle, C., Mancini, J., Livet, M., Cassé-Perrot, C., & de Schonen, S. (1999). Configural and local processing of faces in children with Williams syndrome. *Brain and Cognition*, 41, 276 – 298.

Deruelle, C., Rondan, C., Mancini, J., & Livet, M. O. (2006). Do children with Williams syndrome fail to process visual configural information? *Research in Developmental Disabilities*, 27, 243 – 253.

Dilks, D., Landau, B., Hoffman, J., & Oberg, P. (2003, March). *Vision for action vs. perception in Williams syndrome: Evidence for developmental delay in the dorsal stream.* Poster presented at the annual meeting of the Cognitive Neuroscience Society, New York.

Dykens, E. M., & Rosner, B. (1999). Refining behavioral phenotypes: Personality-motivation in Williams and Prader-Willi syndromes. *American Journal on Mental Retardation*, 104 (2), 158 – 169.

Ekman, P., & Friesen, W. V. (1976). *Pictures of facial affect.* Palo Alto, CA: Consulting Psychological Press.

Elgar, K., & Campbell, R. (2001). Annotation: The cognitive neuroscience of face recognition: Implications for developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42 (6), 705 – 717.

Elliott, C. D. (1990). *Differential ability scales: Introductory and technical handbook.* New York: Psychological Corporation.

Farran, E. K., & Jarrold, C. (2003). Visuospatial cognition in Williams syndrome: Reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance. *Developmental Neuropsychology*, 23 (1 – 2), 173 – 200.

Farran, E. K., Jarrold, C., & Gatherole, S. (2003). Divided attention, selective attention and drawing: Processing preferences in Williams syndrome are dependent on the task administered. *Neuropsychologia*, 41 (6), 676 – 687.

Frangiskakis, J. M., Ewart, A., Morris, C. A., Mervis, C. B., Bertrand, J., Robinson, B. F., et al. (1996). LIM-kinase 1 hemizygosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell*, 86, 59 – 69.

Frigerio, E., Gagliardi, C., Burt, D. M., Cazzaniga, I., Perrett, D., & Borgatti, R. (in press). Is everybody always my friend? Perception of approachability in Williams syndrome. *Neuropsychologia*, 44, 254 – 259.

Gagliardi, C., Frigerio, E., Burt, D. M., Cazzaniga, I., Perrett, D.,

& Borgatti, R. (2003). Facial expression recognition in Williams syndrome. *Neuropsychologia*, 41, 733 – 738.

Galaburda, A. M., & Bellugi, U. (2000). Multi-level analysis of cortical neuroanatomy in Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (Suppl.), 74 – 88.

Galaburda, A. M., Schmitt, E., Atlas, S. W., Eliez, S., Bellugi, U., & Reiss, A. L. (2001). Dorsal forebrain anomaly in Williams syndrome. *Archives of Neurology*, 58, 1865 – 1869.

Georgeopoulos, M. A., Georgeopoulos, A. P., Kurz, N., & Landau, B. (2004). Figure copying in Williams syndrome and normal subjects. *Experimental Brain Research*, 157 (2), 137 – 146.

Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 77 – 85.

Gosch A., & Pankau, R. (1994). Social-emotional and behavioral adjustment in children with Williams-Beuren syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 52, 291 – 296.

Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry*, 51 (1), 59 – 67.

Haxby, J. V., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Maisog, J. M., Pietrini, P., & Grady, C. L. (1994). The functional organization of human extrastriate cortex: A PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *Journal of Neuroscience*, 14, 6336 – 6353.

Hickok, G., Neville, H., Mills, D., Jones, W., Rossen, M., & Bellugi, U. (1995). Electrophysiological and quantitative MR analysis of the cortical auditory system in Williams syndrome. *Cognitive Neuroscience Society Abstracts*, 2, 66.

Hobson, R. P., Ouston, J., & Lee, A. (1933). What's in a face?: The case of autism. *British Journal of Psychiatry*, 79, 441 – 453.

Hoffman, J. E., & Landau, B. (2000). *Spared object recognition with profound spatial deficits: Evidence from children with Williams syndrome.* Poster presented at the annual meeting of the Cognitive Neuroscience Society, San Francisco.

Hoffman, J. E., Landau, B., & Pagani, B. (2003). Spatial breakdown in

spatial construction: Evidence from eye fixations in children with Williams syndrome. *Cognitive Psychology*, 46 (3), 260 – 301.

Jarrold, C., Baddeley, A., & Hewes, A. K. (1998). Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: Evidence for diverging developmental trajectories. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 511 – 523.

Jarrold, C., Baddeley, A. D., & Hewes, A. K. (1999). Genetically dissociated components of working memory: Evidence from Down's and Williams syndrome. *Neuropsychologia*, 37, 637 – 651.

Jackendoff, R. (1994). *Patterns in the mind: Language and human nature.* New York: Basic Books.

Jernigan, T. L., & Bellugi, U. (1990). Anomalous brain morphology on magnetic resonance images in Williams syndrome and Down syndrome. *Archives of Neurology*, 47, 529 – 533.

Jernigan, T. L., & Bellugi, U. (1994). Neuroanatomical distinctions between Williams and Down syndromes. In S. Broman & J. Grafman (Eds.), *Atypical cognitive deficits in developmental disorders: Implications for brain function* (pp. 57 – 66). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Jones, W., Anderson, D., Reilly, J., & Bellugi, U. (1998). Emotional expression in infants and children with Williams syndrome: A relationship between temperament and genetics? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 56.

Jones, W., Bellugi, U., Lai, Z., Chiles, M., Reilly, J., Lincoln, A., et al. (2000). Hypersociability in Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (Suppl.), 30 – 46.

Jones, W., Hesselink, J., Courchesne, E., Duncan, T., Matsuda, K., & Bellugi, U. (2002). Cerebellar abnormalities in infants and toddlers with Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 44, 688 – 694.

Jordan, H., Reiss, J. E., Hoffman, J. E., & Landau, B. (2002). Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychological Science*, 13, 162 – 167.

Kanwisher, N., Tong, F., & Nakayama, K. (1998). The effect of face inversion on the human fusiform face area. *Cognition*, 68, B1 – B11.

Karmiloff-Smith, A. (1997). Crucial differences between developmental cog-

nitive neuroscience and adult neuropsychology. *Developmental Neuropsychology*, 13, 513 – 524.

Karmiloff-Smith, A. (1998). Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 389 – 398.

Karmiloff-Smith, A., Ansari, D., Campbell, L., Scerif, G., & Thomas. M. (2006). Theoretical implications of studying cognitive development in genetic disorders: The case of Williams-Beuren syndrome. In C. Morris, H. Lenhoff, & P. Wang (Eds.), *Williams-Beuren syndrome: Research and clinical perspectives* (pp. 254 – 273). Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Karmiloff-Smith, A., Grant, J., Berthoud, I., Davies, M., Howlin, P., & Udwin, O. (1997). Language and Williams syndrome: How intact is "intact"? *Child Development*, 68, 246 – 262.

Karmiloff-Smith, A., Klima, E., Bellugi, U., Grant, J., & Baron-Cohen, S. (1995). Is there a social module? Language, face processing and theory of mind in individuals with williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 196 – 208.

Karmiloff-Smith, A., Scerif, G., & Thomas, M. S. C. (2002). Different approaches to relating genotype to phenotype in developmental disorders. *Developmental Psychobiology*, 40, 311 – 322.

Klein-Tasman, B. P., & Mervis, C. B. (2003). Distinctive personality characteristics of 8-, 9-, and 10-year-olds with Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 23 (1 – 2), 269 – 290.

Korenberg, J. R., Chen, X. -N., Hirota, H., Lai, Z., Bellugi, U., Burian, D., et al. (2000). Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (Suppl.), 89 – 107.

Laing, E., Butterworth, G., Ansari, D., Gsodl, M., Longhi, E., Panagiotaki, G., et al. (2002). Atypical development of language and social communication in toddlers with Williams syndrome. *Developmental Science*, 5 (2), 233 – 246.

Landau, B., Hoffman, J. E., Reiss, J. E., Dilks, D., Lakusta, L., & Chunyo, G. (2006). Specialization, Breakdown, and sparing in spatial cognition: Lessons from Williams syndrome. In C. Morris, H. Lenhoff, & P. Wang (Eds.), *Williams-Beuren syndrome: Research and clinical perspectives* (pp. 207 –

236). Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Levy, Y., & Hermon, S. (2003). Morphological abilities of Hebrew-speaking adolescents with Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 23 (1-2), 59-83.

Martens, M., Wilson, S., & Reutens, D. (n.d.). *The amygdala and the development of sociability: Insights from Williams syndrome*. Unpublished manuscript, Monash University, Victoria, Australia.

Meng, Y., Zhang, Y., Tregoubov, V., Janus, C., Cruz, L., Jackson, M., et al. (2002). Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron*, 35 (1), 121-133.

Mervis, C. B. (2003). Williams syndrome: 15 years of psychological research. *Developmental Neuropsychology*, 23 (1-2), 1-12.

Merivs, C. B., & Bertrand, J. (1997) Developmental relations between cognition and language: Evidence from Williams syndrome. In L. B. Adamson & M. A. Romski (Eds.), *Research on communication and language disorders: Contributions to theories of language development* (pp. 75-106). New York: Brookes.

Mervis, C. B., & Klein-Tasman, B. P. (2000). Williams syndrome: Cognition, personality, and adaptive behavior. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6 (2), 148-158.

Mervis, C. B., Morris, C. A., Bertrand, J., & Robinson, B. F. (1999). Williams syndrome: findings from an integrated program of research. In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Neurodevelopmental disorders* (pp. 65-110). Cambridge, MA: MIT Press.

Mervis, C., Morris, C. A., Klein-Tasman, B. P., Bertrand, J., Kwitny, S., Appelbaum, L. G., et al. (2003). Attentional characteristics of infants and toddlers with Williams syndrome during triadic interactions. *Developmental Neuropsychology*, 23 (1-2), 243-268.

Mervis, C. B., Robinson, B. F., Bertrand, J., Morris C. A., Klein-Tasman, B. P., & Armstrong, S. C. (2000). The Williams syndrome cognitive profile. *Brain and Cognition*, 44, 604-628.

Meyer-Lindenberg, A., Hariri, A. R., Munoz, K. E., Mervis, C. B., Mattay, V. S., Morris, C. A., et al. (2005). Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nature Neuroscience*, 8 (8),

991 – 993.

Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., Mervis, C. B., Kippenhan, J. S., Olsen, R. K., Morris, C. A., et al. (2004). Neural basis of genetically determined visuospatial construction deficit in Williams syndrome. *Neuron*, 43, 623 – 631.

Meyer-Lindenberg, A., Mervis, C. B., Sarpal, D., Koch, P., Steele, S., Kohn, P., et al. (2005). Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 115 (7), 1888 – 1895.

Mills, D. L., Alvarez, T. D., St. George, M., Appelbaum, L. G., Bellugi, U., & Neville, H. (2000). Electrophysiological studies of face processing in Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (Suppl.), 47 – 64.

Mobbs, D., Garrett, A. S., Menon, V., Rose, F. E., Bellugi, U., & Reiss, A. L. (2004). Anomalous brain activation during face and gaze processing in Williams syndrome. *Neurology*, 62, 2070 – 2076.

Mooney, C. M. (1957). Age in the development of closure ability in children. *Canadian Journal of Psychology*, 11, 219 – 310.

Morris, C. A., & Mervis, C. B. (1999). Williams syndrome. In S. Goldstein & C. R. Reynolds (Eds), *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children* (pp. 555 – 590). New York: Guilford Press.

Mundy, P., & Hogan, A. (1996). *A preliminary manual for the abridged Early Social Communication Scales (ESCS)*. Coral Gables, FL: University of Miami.

Nowicki, S., Jr., & Duke, M. P. (1994). Individual differences in the nonverbal communication of affect: The Diagnostic Analysis of Nonverbal Accuracy Scale. *Journal of Nonverbal Behavior*, 18 (1), 9 – 35.

Pani, J., Mervis, C. B., & Robinson, B. F. (1999). Global spatial organization by individuals with Williams syndrome. *Psychological Science*, 10, 453 – 458.

Pinker, S. (1994). *The language instinct.* London: Penguin.

Plesa Skwerer, D., Faja, S., Schofield, C., Verbalis, A., & Tager-Flusberg, H. (2006). Perceiving facial and vocal expression of emotion in Williams syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 111 (1), 15 – 26.

Plesa Skwerer, D., & Tager-Flusberg, H. (2006). Social cognition in Williams-Beuren syndrome. In C. A. Morris, H. M. Lenhoff, & P. Wang (Eds.), *Williams-Beuren syndrome: Research and clinical perspectives* (pp. 237 – 253). Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Plesa Skwerer, D., Verbalis, A., Schofield, C., Faja, S., & Tager-Flusberg, H. (2006). Social-perceptual abilities in adolescents and adults with Williams syndrome. *Cognitive Neuropsychology*, 23, 338 – 348.

Reilly, J., Klima, E., & Bellugi, U. (1990). Once more with feeling: Affect and language in atypical populations. *Development and Psychopathology*, 2, 367 – 391.

Reiss, A. L., Eckert, M. A., Rose, F. E., Karchemisky, A., Kesler, S., Chang, M., et al. (2004). An experiment of nature: Brain anatomy Parallels cognition and behavior in Williams syndrome. *Journal of Neuroscience*, 24, 5009 – 5015.

Reiss, A., Eliez, S., Schmitt, J. E., Strous, E., Lai, Z., Jones, W., et al. (2000). Neuroanatomy of Williams syndrome: A high-resolution MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (Suppl.), 67 – 73.

Reiss, J. E., Hoffman, J. E., & Landau, B. (2003). Motion processing in Williams syndrome: Evidence against a general dorsal stream deficit [Abstract]. *Journal of Vision*, 3 (9), 288a. Retrieved from *http://journalofvision.org/3/*9/288.

Rowe, M., Beccera, A., & Mervis, C. B. (2002, July). *The development of empathy in 4-year-old children with Williams syndrome.* Paper presented at the 9th International Professional Conference on Williams Syndrome, Long Beach, CA.

Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept: The cerebellar contribution of higher function. *Archives of Neurology*, 48, 1178 – 1187.

Schmitt, J. E., Eliez, S., Warsofksy, I., Bellugi, U., & Reiss, A. L. (2001). Enlarged cerebellar vermis in Williams syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 225 – 229.

Schofield, C., Verbalis, A., Plesa Skwerer, D., Faja, S., & Tager-Flusberg, H. (2004, July). *Perceptual processes in face and object recognition in Williams syndrome.* The 10th International Professional Conference on Williams Syn-

drome, Grand Rapids, MI.

Schultz, R. T., Grelotti, D. J., & Pober, B. A. (2001). Genetics of childhood disorders: XXVI. Williams syndrome and brain-behavior relationships. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40 (5), 606 – 609.

Schumann, C. M., Harustra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., et al. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *Journal of Neuroscience*, 24, 6392 – 6401.

Semel, E., & Rosner, S. (2003). *Understanding Williams syndrome*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Stock, D. A., Spallone, P. A., Dennis, T. R., Netski, D., Morris, C. A., Mervis, C. B., et al. (2003). Heat shock protein 27 gene: Chromosomal and molecular location and relationship to Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 120*A*, 320 – 325.

Sullivan, K., & Tager-Flusberg, H. (1999). Second-order belief attribution in Williams syndrome: Intact or impaired? *American Journal on Mental Retardation*, 104, 523 – 532.

Sullivan, K., Winner, E., & Tager-Flusberg, H. (2003). Can adolescents with Williams syndrome tell the difference between lies and jokes? *Developmental Neuropsychology*, 23, 87 – 105.

Tager-Flusberg, H. (2004). Fulfilling the promise of the cognitive neurosciences. *Neuron*, 43, 595 – 596.

Tager-Flusberg, H., Boshart, J., & Baron-Cohen, S. (1998). Reading the windows to the soul: Evidence of domain-specific sparing in Williams syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10 (5), 631 – 639.

Tager-Flusberg, H., & Plesa Skwerer, D. (in press). Social engagement in Williams syndrome. In P. J. Marshall & N. A. Fox (Eds.), *The development of social engagement: Neurobiological perspectives*. New York: Oxford University Press.

Tager-Flusberg, H., Plesa Skwerer, D., Faja, S., & Joseph, R. M. (2003). People with Williams syndrome process faces holistically. *Cognition*, 89, 11 – 24.

Tager-Flusberg, H., & Sullivan, K. (1999, April). *Are Children with Williams syndrome spared in theory of mind*? Paper presented at the biennial meeting of the Society for Research in Child Development, Albuquerque, NM.

Tager-Flusberg, H., & Sullivan, K. (2000). A componential view of theory of mind: Evidence from Williams syndrome. *Cognition*, 76, 59 – 89.

Tanaka, J. W., & Farah, M. J. (1993). Parts and wholes in face recognition. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 46A, 225 – 245.

Thelen, E., & Smith, L. B. (1994). *A dynamic systems approach to the development of cognition and action*. Cambridge, MA: MIT Press.

Thomas, M. S. C., & Karmiloff-Smith, A. (2005). Can developmental disorders reveal the component parts of the human language faculty? *Language Learning and Development*, 1 (1), 65 – 92.

Tipney, H. J., Hinsley, T. A., Brass, A., Metcalfe, K., Donnai, D., & Tassabenji, M. (2004). Isolation and characterisation of GTF2IRD2, a novel fusion gene and member of the TFII-I family of transcription factors, deleted in Williams-Beuren syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 12 (7), 551 – 560.

Tomc, S. A., Williamson, N. K., & Pauli, R. M (1990). Temperament in Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 36, 345 – 352.

Udwin, O., & Yule, W. (1991). A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 232 – 244.

Ungerleider, L. D., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. Ingle, M. Goodale, & R. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549 – 586). Cambridge, MA: MIT Press.

Vicari, S., Bellucci, S., & Carlesimo, G. A. (2003). Visual and spatial working memory dissociation: Evidence from Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45 (4), 269 – 273.

Volterra, V., Capirci, O., Pezzini, G., Sabbadini, L., & Vicari, S. (1996). Linguistic abilities in Italian children with Williams syndrome. *Cortex*, 32, 663 – 677.

Wang, P. P., Doherty, S., Rourke, S. B., & Bellugi, U. (1995). Unique profile of visuo-perceptual skills in a genetic syndrome. *Brain and Cogni-*

tion, 29, 54 –65.

Wechsler, D. (1974). *Wechsler Intelligence Scale for Children—Revised.* New York: Psychological Corporation.

Williams, J. C., Barratt-Boyes, B. G., & Lowe, J. B. (1961). Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*, 23, 1311 –1318.

Zhao, C., Aviles, C., Abel, R. A., Almli, C. R., McQuillen, P., & Pleasure, S. J. (2005). Hippocampal and visuospatial learning defects in mice with a deletion of frizzled 9, a gene in the Williams syndrome deletion interval. *Development*, 132 (12), 2917 –2927.

第五章

发展性阅读障碍的三个方面：行为、脑和基因

Elena L. Grigorenko

到目前为止，就发展性阅读障碍方面，人们已经取得了很多研究成果，该研究的跨度令人惊叹。以阅读障碍为关键词检索最近十年的文献，在 PsycLIT 上可以查到 1 702 篇文献，在 Medline 上有 1 663 篇文献。该领域的复杂性源于其名字的多样性，如阅读障碍、发展性阅读障碍（PsycLIT 上有 347 篇，Medline 上有 217 篇）、阅读能力缺陷（PsycLIT 上有 413 篇，Medline 上有 199 篇）。有些研究人员认为这三种概念可以通用，而有些则认为三者要加以区分。不管使用其中哪个概念，仅相关出版物的清单长度就超过本章的篇幅。所以，本章只能选择性地对相关文献进行综述。本章结构如下：（1）趋于一致的发展性阅读障碍的定义；（2）基于该定义的发展性阅读障碍病因假说，详细地说，就是关于其遗传基础假说的支撑性证据；（3）各种试图解释所观察到的遗传影响方式的理论模型；（4）目前关于发展性阅读障碍的主要影响及其各种病因间相互作用的理解。

术语和定义：什么是发展性阅读障碍？

有必要指出，本章中这些概念可以相互替代：阅读障碍、发展性阅读障碍（developmental dyslexia，DD）、阅读能力缺陷（reading disability/difficulty，RD）、特殊阅读障碍（specific reading disability/difficulty，SRD）。本章中我们

必须将上述概念和获得性阅读障碍区分开（获得性阅读障碍是指由于脑外伤、中风或者其他创伤，导致左脑半球受损而引起的阅读障碍/困难）。虽然获得性阅读障碍研究已经在理论和实践上为发展性阅读障碍作出了巨大贡献，但本章将不予讨论。

那么，发展性阅读障碍、阅读能力缺陷和特殊阅读障碍（未来的发展性阅读障碍）的含义究竟是什么呢？目前，这些概念的定义一般包括六个层面。

1. 在阅读能力发展上遇到不可预期的困难（Shaywitz & Shaywitz，2005）。该层含义包含许多假设，具体而言，这些假说认为：（1）其他认知功能的发展符合预期的发展标准（如与其他技能相比的横向发展）；（2）到了适当的发展时期，孩子开始学习如何阅读时，这种阅读障碍就显现出来（如与其他技能发展的纵向比较）。简言之，阅读障碍只是阅读方面单一的障碍，也就是说，只有当孩子具备了其他技能，并且开始学习阅读技能时才会出现发展性阅读障碍。

2. 阅读障碍有其语言学（语音学）上的根源（Lyon，Shaywitz，& Shaywitz，2003；Goswami，见本书第六章）。虽然也有其他理论普遍把这种障碍视为一般的感觉运动障碍综合征（Ramus，2003），但在过去的25年里，发展性阅读障碍的语音学理论一直占据主导地位，并且到目前为止，也没有任何迹象表明该理论在其影响力、可信度、接受度上有下滑趋势，但还是有大量文献指出关于发展性阅读障碍的其他理论也很重要。其他研究人员试图通过听觉处理（Tallal，1980；Tallal，Miller，& Fitch，1993）、视觉处理（Livingstone，Rosen，Drislane，& Galaburda，1991；Lovegrove，Bowling，Badcock，& Blackwood，1980）和小脑功能（Nicolso & Fawcett，1990；Nicolson，Fawcett，& Dean，2001）的具体缺陷和感觉通路方面的常见缺陷（Stein，2001）来定义发展性阅读障碍。

3. 阅读障碍是终生性的（Felton，Naylor，& Wood，1990；Gottesman，Bennett，Nathan，& Kelly，1996），只有当孩子在阅读书面文字时才能被诊断出（参见定义1）。然而，前瞻性（Gallagher，Frith，& Snowling，2000；van Alphen et al.，2004）及回顾性（Catts，Fey，& Proctor-Williams，2000；Feldman et al.，1993；Snowling，Bishop，& Stothard，2000）纵向研究都表明阅读障碍在适读年龄前就出现了征兆（Lyytinen，Poikkeus，Laakso，Ekhind，& Lyytinen，2001；Scarborough，1991；Molfese，Molfese，& Molfese，见本书第八章）。

4. 阅读障碍是复杂的常见病，据估计其发病率为12%—17%（http://

www. interdys. org, Fact Sheet#62－05/00）。借助复杂病症的成分模型似乎可以最好地解释发展性阅读障碍，正如我们用此方法来解释其他疾病一样（如心血管疾病、糖尿病）。关于这层含义有以下两个相关的假说：（1）阅读障碍是多元化的，就是说，它由多种因素共同作用形成（见定义2）；（2）阅读障碍在人群中分布广泛，所以多种处理缺陷可以导致发展性阅读障碍综合征，这些缺陷的复杂组合与该障碍的严重程度有关。

5. 在本章中第五方面尤为重要，因为它验证了发展性阅读障碍的病因。人们普遍认为发展性阅读障碍作为一种障碍性疾病，有其生物学方面的基础（http://www. interdys. org; Lyon et al.，2003）。关于这方面的具体内容请见本章后半部分。

6. 最后，第六方面是排他性的。国际阅读障碍协会提出的阅读障碍数据表明，15%—20%的人患有阅读缺陷，其中85%的人患有阅读障碍（www. interdys. org）。换句话说，还有15%的人群的阅读问题是由其他因素造成的，比如发育障碍，在此障碍中阅读困难可能是某种疾病的一个方面（比如，智力缺陷），也可能是由落后的教育条件引起的（在发展中国家的落后教育或者发达国家的不当教育方法），还有可能是由失学引起的（如苏丹达尔富尔地区的儿童，该地区常年处于民族和政治冲突之中）。当然，不是每个伴有阅读困难的人都患有阅读障碍，和阅读相关的类似疾病都有不同的病因。

有必要解释一下上面提到的关于阅读障碍定义的六个方面的区别，然而强大的科学力量可以达成共识，即得到大多数人的认同。本章所运用的阅读障碍定义如下：阅读障碍指的是一种有生物学基础的、多成分的、复杂且常见的伴随终生的疾病，它的特征是早期表现为非典型性的语言发展障碍，如果儿童在阅读技巧的掌握和自动加工过程中存在严重的不可预计的困难，在没有其他发育性疾病并且即便给予充分的指导后，阅读障碍仍然存在，而且通常会伴有其他发育问题和发育不良的表现，则可以确诊。根据这一定义，我现在着手讨论关于阅读障碍病因方面的定义假说，以及支持这些假说的研究证据。

发展性阅读障碍的病因学基础：发展性阅读障碍主要病因简评

前文提到的阅读障碍定义是为讨论其病因做铺垫的，特别指出，本节的讨论是基于阅读障碍定义2、4、5、6四个方面。重申一下：真正的阅读障碍被认为是多因素的疾病（定义2和4），其生物学基础是未知的，但是通过脑网

络功能缺陷可以探测出来（5 和 6）。在试图理解阅读障碍的生物学基础的影响中，很多研究者研究了阅读障碍患者的基因。我们不难想象那些与脑（特别是阅读相关脑区）发育和成熟相关的基因，形成了发展性阅读障碍的生物学基础。然而目前没有单一的理论可以解释造成发展性阅读障碍的原因。近些年，我们清楚地认识到基因组、脑、行为以及环境之间存着错综复杂的关联，而正是这种关联促使了人类从一个单细胞最终发育成为一个复杂的生物体。为了探讨阅读障碍中这些因素间的关联性，我简单回顾一下文献里面形成发展性阅读障碍的这些因素：脑、基因以及环境。

阅读相关过程

目前，我们仅有一些关于发展性阅读障碍导致的阅读技巧的习得和掌握缺陷的一般的参考文献。如果仔细地分析这些文献，我们会发现大量文献具体阐述了以下几个方面：（1）认知心理学文献，主要探讨阅读信息的表征方式，包括将富有意义的视觉代码（字形表征）转化成可发音、可辨别的语音代码（语音表征），进而转化成语义（语义表征）（Harm & Seidenberg，2004）；（2）发展性心理学文献，主要探讨上述各种表征系统何时开始发展，及其出现功能异常的原因（Karmiloff-Smith，1998）；（3）教育心理学文献：主要探讨当这些表征系统出现功能异常后，我们该如何进行纠正和干预性治疗（Blachman et al.，2004）。

由于篇幅所限，在此我仅对上述文献中与发展性阅读障碍病因相关的四点内容进行评述。目前在发展性阅读障碍研究中，基于语音基础的联结论占主导地位，因此发展性阅读障碍的表型（即行为表现）也常被描述成一组高度相关的行为特征。虽然不同的研究人员给这些具体的行为特征冠以不同的名称，但根据信息表征方式，我们可将其大致分为以下三组：（1）根据字形选择或同音异义词选择判断任务中的表现来对其字形表征进行量化；（2）音素意识、语音解码及语音记忆（作为语音表征能力的量化参数）；（3）根据词汇和处理语言不同水平的理解指数来对语义表征进行量化。因此，针对发展性阅读障碍的不同表型（常称为成分表型或内在表型），我们可以就其相应的病因、发展过程及教育可塑性展开研究。因此，不同的研究试图细分发展性阅读障碍的不同组分，并且单独或者联合探求其生物学基础、发展轨迹和对教育干预的敏感性。

发展性阅读障碍的生理基础

在之前发展性阅读障碍的定义中，我们不难发现发展性阅读障碍有其特殊生理基础。更进一步地说，我们是根据它的生理基础对其下定义的，如果没有生理基础，就不能诊断为发展性阅读障碍（见定义6）。因此，不是所有的阅读困难都能称为发展性阅读障碍，只有那些有生理基础的阅读困难才能被称为发展性阅读障碍。那么到底什么才是发展性阅读障碍的生理基础呢？我们引用两方面的证据来证实。

第一条证据可以从古希腊相关资料中得到，该资料对脑及头盖骨损伤和环钻开颅手术进行了描述（希波拉底的作品中有记载，公元前460年—前355年）。这些早期资料也隐约记录了脑损伤和阅读功能丧失间的关系。之后几个世纪的临床研究和心理实验研究也证明了脑和阅读能力确实存在着关联（Simos，Billingsley-Marshall，Sarkari，& Papanicolaou）。

我们运用了很多研究方法（如EEG，ERP，fMPI，PET和TMS）来探讨脑和阅读间存在的联系。结合各种研究成果，我们发现成熟自动化的阅读能力有赖于脑双侧（主要是左半脑）区域的协调配合：刺激信号从枕颞区经颞叶（后部）传递至额前叶（中央前回及下额回）（Fiez & Petersen，1998；Mechelli，Gorno-Tempini，& Price，2003；Petersen，Fox，Posner，Mintun，& Raichle，1988；Price & Mechelli，2005；Price，Wise，& Frackowiak，1996；Pugh et al.，2001；Snyder，Abdullaev，Posner，& Raichle，1995；Turkeltaub，Flo Gareau. wers，Zeffiro，& Eden，2003）。很明显，阅读是一个多方面的复杂过程，它包括字形表征、语音表征和语义表征（Fiez，1997；Poldrack et al.，1999；Pugh et al.，1996；Tagamets，Novick，Chalmers，& Friedman，2000），而这些表征参与视觉、听觉和概念加工的脑网络的激活（Turkeltaub，Eden，Jones，& Zeffiro，2002）。相应地，我们预期在阅读研究中激活的脑区可以作为支持这些表征及处理类型的解剖学证据。

然而，最近的研究结果有点出乎我们的意料，研究发现脑中只有四个区域和阅读紧密相关（Price & Mechelli，2005；Shaywitz & Shaywitz，2005），包括梭状回（即脑视区腹侧的枕颞皮质BA37）、颞中回后部（大概在BA21，更确切的位置是在BA37的腹侧和颞上回背侧的交界处）、角回（BA39）和颞上回的后部（BA22）。值得注意的是，随着阅读能力的提高，脑功能模式也会发生相应的变化：日趋成熟完善，行为调整的能力也日趋提高，左半脑这些脑区的

参与增多；右半脑的相应区域参与日趋减少（Eden et al.，2004；Gaillard，Balsamo，Ibrahim，Sachs，& Xu，2003；Pugh et al.，2001；Turkeltaub et al.，2003）。

第二条证据与一个明确的事实有关：发展性阅读障碍具有遗传性。该结论是在一项多年来对发展性阅读障碍家族的研究（即不同亲缘关系的亲属间阅读能力的相似性）的基础上得到的，该研究包括多种遗传学研究方法，特别是双胞胎研究（Byme et al.，2005；Cardon et al.，1994，1995），家族研究（Cope et al.，2005；Grigorenko，Wood，Meyer，& Pauls，2000；Wolff & Melngailis，1994）以及同胞兄妹配对设计研究（Francks et al.，2004；Ziegler et al.，2005）。所有这些研究方法都认为基因和环境是亲属间阅读能力相似的主要原因，并且分析了基因和环境对阅读能力所起的作用。尽管它们的研究角度各不相同，并取得了相应的分析结果，但所有的研究结果都证明了一个观点，即基因相似性是发展性阅读障碍家族性的主要原因。关于发展性阅读障碍的基因基础，我们有大量的文献资料（Barr & Couto；Fisher & DeFries，2002；Grigorenko，2005），这些文献措辞不一、笔调相左，所作假设也不尽相同，但是我们可以总结出三个主要结论。

第一个结论：虽然遗传基础对发展性阅读障碍是非常重要的，但是基因只是造成发展性阅读障碍的重要因素之一（Grigorenko，2004）。为了证明这一点，我引用下面几个具体数字加以说明：单词认读的遗传率据估计在19%（Stevenson，Graham，Fredman，& McLoughlin，1987）至55%—59%（Harlaar，Spinath，Dale，& Plomin，2005）；音素意识的遗传率大约为52%（Hohnen & Stevenson，1999）或83%（Gayan & Olson，2003），这也说明除了基因因素，环境因素也对发展性阅读障碍起到一定的影响作用。

也就是说，即使对发展性阅读障碍的遗传机制了然于胸，我们也只是了解了发展性阅读障碍病因的一部分。我们还需要探讨影响发展性阅读障碍的其他因素。因此，在这一方面，研究人员也作了很多关于影响因素的设想。通过多年来对阅读能力个体差异的研究，研究人员发现了影响孩子阅读能力发展的三个环境因素（外界因素）：①孩子的基本社会经济地位（如他的国家、社区、学校及经济状况）；②教师（如统一教学方法还是分科教学方法）；③家庭环境（如家中是否有相关的阅读材料用于培养孩子的阅读能力以及刺激他们以后的发展）。

第二个结论：发展性阅读障碍的遗传学基础包括多种基因。在此方面，我们又展开了三项研究。

（1）一项研究是源于数量遗传学的研究（Falconer & Mackay，1996），这些基因构成行为学特征的连续性分布，同时这些基因又分别负责一种特定的不连续的特征，并一起形成了其行为特征的基因基础。这一传统的方法已经帮助我们成功地认识到这些复杂、连续的基因表型，如胆固醇浓度（Reed，Nanthakumar，North，Bell，& Price，2001）和骨密度（Karasik et al.，2002），它同样与发展性阅读障碍理论高度相关。发展性阅读障碍和所有的阅读相关行为存在着共性，至少在某些发展阶段上是这样的（如语音意识在学龄前儿童中呈现巨大个体差异，并且在小学后出现天花板效应）。目前还没有研究人员提出阅读相关行为特征在人群中呈连续性分布，而且就模式的数量和其他分布时段的特征人们也未达成共识。那么我们到底研究发展性阅读障碍中的哪些行为特征呢？很明显，我们所研究的是那些有基因基础的行为特征。

（2）第二项研究是用不同的基因模型去匹配阅读中的行为特征，从而估计出会影响阅读能力发展的基因数量（Marlow et al.，2003；Wijsman et al.，2000）。我们通过假设多种遗传模型（包括显性、隐性和叠加性）、基因个数和基因组合形式（如将能引起某些特别阅读行为的非特异性基因和特异性基因组合在一起），从而对观察到的阅读相关成分处理的家族性进行建模。虽然我们在基因是否会影响全部或部分阅读相关处理这一点上无法达成共识，但是我们却一致认为，很多基因并且可能是那些作用很小的基因会影响发展性阅读障碍相关的加工。

（3）第三项研究始于1983年Smith及其同事发表的一篇论文，该论文引发了发展性阅读障碍分子遗传学研究（Smith，Kimberling，Pennington，& Lubs，1983）。论文中提到了发展性阅读障碍的第一个候选基因区域，该区域位于15号染色体着丝点附近。当时基因图谱的精确度较低，并且基因标记的染色体区域较大，因而对15号染色体的研究就包括了复制区和非复制区，这仅仅是因为研究者关注了染色体起始标记段的不同亚区。

那时我们还没有意识到这只是该领域研究的起点，现在对该领域的研究已经取得了巨大成就：我们已经发现了9个候选基因区（Grigorenko，2005）。这些区域被认为是发展性阅读障碍候选基因区，缩写为DYXl-9，分别涉及染色体区域：15q，6p，2p，6q，3cen，18p，11p，lp和Xq。每个基因区都有很多基因，因此很明显，该领域的研究证实发展性阅读障碍的表征是多基因引起的。

第三个结论：对发展性阅读障碍起影响作用的基因的可能功能。很多不同的研究小组通过研究这些基因组试图证实可能的候选基因。文献已经报道四个成功的尝试：第一个是位于15q区域的DYX1C1（Taipale et al.，2003）；两个

位于 6p 区域，候选基因分别是 KIAA0319（Cope et al., 2005）和 DCDC2（Meng et al., 2005）；还有一个候选基因是位于 3cen 区域的 ROBO1（Hannula-Jouppi et al., 2005）。然而，当第一个候选基因 DYX1C1 被报道时，就有人提出异议，质疑 DYX1C1 和阅读障碍间的关系（Cope et al., 2004；Scerri et al., 2004）。阅读障碍和候选基因 KIAA0319 之间的关系也有待进一步确认，因为有研究人员发现该候选基因至少有一处是无法复制的（Barr, 2005），但是有证据显示候选基因 DCDC2（Schumacher et al., 2006）的确可能与阅读障碍存在关系。据我所知，尚无人对 ROB01 进行复制。虽然我们还未最终找到确切的候选基因，但目前发现的这三个发展性阅读障碍候选基因与神经元迁移及神经轴突发育功能相关，该发现具有重大科学意义。这些基因有可能与脑连接性网络的形成与发育有关，而该连接性网络是构成负责典型和非典型阅读能力发展的脑基础。

我们还注意到有越来越多的文献特别关注不同语言、不同人群之间阅读障碍的生物学机制的普遍性和特异性（Grigorenko, Ngorosho, Jakes, & Bundy, 2006；Paulesu et al., 2001；Goswami，见本书第六章）。虽然这方面的文献相对较少，但是它们也给出了以下几点提示：①目前主要的认知模式——涉及阅读中的不同的差异性损伤表征类型（特别是语音表征缺陷），在不同的语言间产生了明显不同的特征；②这些表征似乎都有脑（Paulesu et al., 2001）和基因（Grigorenko et al., 1997；Marinoet et al., 2004；Morris et al., 2000；Schulte-Korne et al., 1998）基础。总之，不管其语言系统是否正常，这些生物学风险决定了儿童的发展性阅读障碍临床表现的轻重。基于脑成熟过程中对儿童施加的特殊语言系统的强度（尝试的程度），这些危险因素可能导致不同的发展性阅读障碍表现。

发展性阅读障碍的环境敏感性

在本章，我们也将探讨一些发展性阅读障碍以外的阅读困难（即那些没有生理基础的阅读困难）。这种将阅读障碍中的生理基础和环境基础相分离的做法尽管不太合理，但目前还是相当盛行的。在此我简要地对需了解的一些文献进行概述。这些文献包括与学习能力相关的环境性风险因素和环境性保护因素，特别是这两种因素与阅读掌握的关系。许多综述涉及该领域最新的研究成果。总的来说，该研究发现防治率及纠正率较高的发展性阅读障碍见于以下几种：（1）社会经济地位较好家庭的孩子（Nicholson, 1997）；（2）接受教育较

多的孩子（D'Angiulli，Siegel，& Hertzman，2004）；（3）那些接受过直接阅读教育法和元语言技能（特别是语音意识）培训的孩子（Snowling，1996）；（4）早期在家里接触过读写材料的孩子（Kamhi & Laing，2001）；（5）饮食及营养充分而不是营养和微量元素缺乏的孩子（Ames，2004）。这里我们无法对能够防治和纠正发展性阅读障碍相关表现的环境因素一一列举。上述环境因素并不能对发展性阅读障碍的形成起决定性的作用，即使所有环境风险因素结合在一起，也只是说在一定程度上使儿童患阅读困难的几率增大，但并不一定会直接导致阅读困难。如果撇开生理基础，这些环境因素都不足以解释发展性阅读障碍的形成，正如发展性阅读障碍的定义（定义5和6）中描述的那样，这些环境因素只能对发展性阅读障碍的生理基础（下文进行基因解释）起调节或是其他一些互动式的作用。

基因影响作用的理论模型

在上文中我们已经定义了发展性阅读障碍，并且也简要地探讨了发展性阅读障碍病因学研究的一些特点。现在我们一起来看看本章的第三部分，该部分将主要讨论发展性阅读障碍可能的生理机制。在本部分中，我们权且将发展性阅读障碍的生理基础和发展性阅读障碍的基因基础这两个概念等同，这并不意味着我们否认了其他非基因生理因素对发展性阅读障碍行为表现的影响作用，只是由于篇幅所限，才作此权宜。

在试图建构常见复杂疾病病因机制的理论模型时，许多研究人员往往会突出基因因素的重要地位（Merikangas & Risch，2003；Sing & Reilly，1993；Thompson，1994）。总的来说，这些模型包括了以下几个关键因素：（1）特定疾病的易感分布的连续性和定量，疾病状态的分类是根据人们主观的界定；（2）由于辨别、测量、描述疾病整体表型的难度较大，因此我们往往选择依靠内在表型（Gottesman & Gould，2003），这些表型特征可能捕获一个处于基因表达形式和疾病中间的状态；（3）大量证据涉及环境因素在复杂基因疾病中的重要性，可以得出这一假说：环境暴露通常是该病的必要条件；（4）基因、环境的危险因素和保护因素相互作用，共同决定疾病的表现和严重程度；（5）基因、环境危险因素的多向性使得基因与疾病间较少存在着“一对一”关系，而是较多地存在着“多对多”关系，从而构成了多种疾病共患现象的生理基础；（6）我们要认识到多种障碍性疾病往往都是由相同的危险因素造成的，因此多种障碍性疾病共患现象也是比较常见的。

借鉴其他人（Morton & Frith，1995；Pennington，2002）的研究成果，我提出以下几个理论模型，但首先我希望读者能区分以下几个概念：（1）观察到的行为表型（即障碍性疾病的症候群）；（2）这些行为表型下的认知处理过程及其他处理过程（即内在表型）；（3）与认知处理过程和行为表型相关的神经处理过程；（4）神经处理过程的病因学机制，我们在关于发展性障碍复杂表型的大量文献中也常常见到类似提法（Pennington，2002；Pennington & Lefly，2001；Snowling，Gallagher，& Frith，2003）。

综合来看，以上描述的因素可以构建一个包括一组需要实践检验的理论因果模型的大体框架，这些模型可以用四幅广义概念图表示，证明这些模型需要更多信息，因此我们必要地省略了一些细节。这些模型都是基于一个假设（见发展性阅读障碍定义4），即发展性阅读障碍包括整体的功能异常，它可以进一步地分解为几个认知处理过程缺陷。因此，发展性阅读障碍被认为是一种多因素现象——源于多种内在处理如语音、字形和语义表征的共同作用（或者甚至是共同障碍）。下面我们就连接基因、脑和外在行为的这四种模型进行简要介绍。

模型1（见图5－1A）基于以下假设：一个内在的泛发的基因缺陷（G）导致了一种典型的脑发育异常。该基因缺陷的影响作用很早就显露出来，它会使脑中负责初级信息处理的神经元网络（BN指脑网络，BN1-BN3）出现异常，而作为神经和认知功能基础的神经元网络一旦出现异常，势必会导致认知处理的异常发展（CP指认知处理，CP1-CP3）。在该模型中，有一点我们需要注意：相同的基因缺陷可能会造成不同的神经元网络异常，但是一个异常的神经元网络却只会导致一个特定的认知处理异常。比方说，神经元迁移异常（可能是由遗传异常造成的）可能会引起脑联结异常，进而（次要因素）又会导致认知功能障碍，反映为神经网络的功能异常。基因缺陷会使发育中个体出现整体功能异常。近端类比可见Spearman的认知功能G因素模型（Spearman，1927）；远端类比，比方说，建筑物底座的结构性损坏（如一个裂缝）可能会使整个建筑物出现一系列的问题，而这些问题又是无法预见的，它们往往要在其他一些随机因素（如环境因素）的作用下才会显露出来。在这个模型里，我们所观察到的发展性阅读障碍所特有的认知处理缺陷（即语音表征、字形表征和语义表征缺陷）是处于继发的，它反映了脑网络异常和信息处理异常在表型水平而不是基因水平上的因果关系。该模型试图找到泛发基因所起作用的G因素（Plomin & Kovas，2005）。

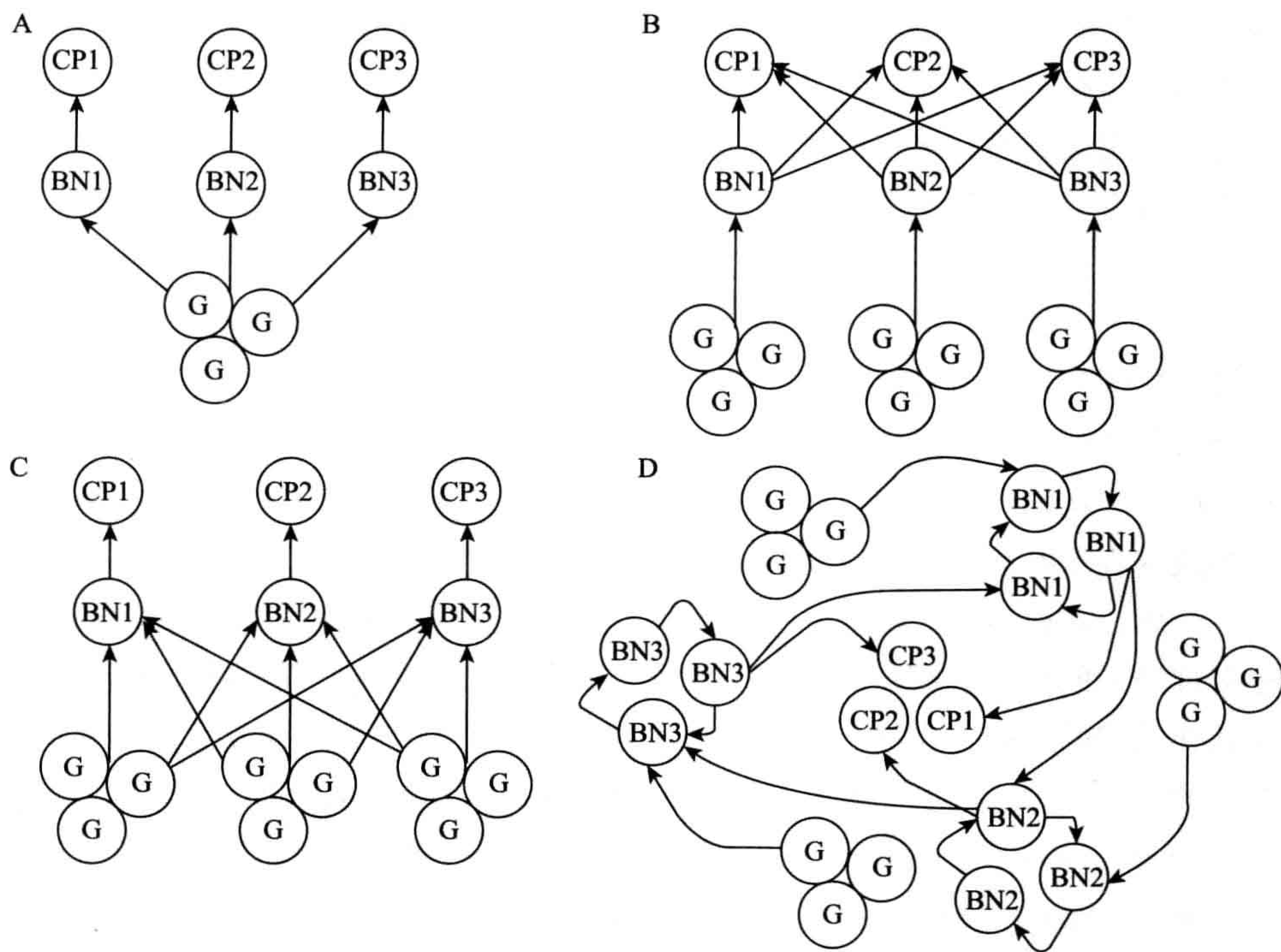


图 5－1　发展性阅读障碍生物基础的多水平影响模型

模型 2 和模型 3（分别见图 5－1B 和图 5－1C）较为相似，它们都假设一组基因只能影响一个特定的脑网络，而一个脑网络却可以影响一个或者一系列的认知表型。为了便于理解，我们可以想到一个在发展性阅读障碍文献中经常出现的“潜在变量”模型（Wagner，Torgesen，& Rashotte，1994）。模型 2 和模型 3 的近端类比可见 Thurstone 的认知功能模型（Thurstone，1938）；远端类比就比方说在一幢建筑物中的多种基础设施系统（如供电、供暖及供水系统）无法正常运作，它们当中只要有一个出现异常就可以给生活带来很大不便，更何况是三个同时出现异常。模型 2 和模型 3 的区别在于它们的基因病因和认知处理的脑基础不同：模型 2 假设一组基因只能相应地影响特定的脑网络，但是脑网络却可以单独地或是和其他脑网络一起影响认知表型；模型 3 假设一组基因与脑网络存在“多对多”的关系，而脑网络与认知表型却是“一对一”的关系，这就说明一组基因可以影响多个认知表型，但是一个脑网络却只能影响相应的特定表型。

值得注意的是，在模型 2（见图 5－1B）中，我们假设一组不同的基因影响一个特定的神经元网络的发育和功能，进而该神经元网络又成为认知处理的基础。因此一组基因只能影响特定的一个神经网络的功能发展，而一个神经网

络却可以影响多个认知过程（CP1－CP3）。我们所观察到的认知过程间存在的表型相关性并不是因为这些表型有相同的基因病因，而是因为脑神经元网络的影响存在交叉重叠，这一现象表明神经元网络的交叉重叠势必会影响一个以上的认知过程（如不同类型的注意力，Fan & Posner，2004），这一现象也显示了一个由许多独立成分参与普通功能的复杂系统的特性。

模型3（见图5－1C）是模型2的修改版，在该模型中我们假设：（1）脑网络的功能和发展与基因组之间存在“多对多”的关系，也就是说每个脑网络既有与其对应的一般基因，也有与其对应的特殊基因；（2）每个脑网络都只对应一个认知处理过程。在这个模型里，各认知过程间存在的表型相关性是因为这些表型有相同的神经元网络调节的基因基础。

最后，在模型4（见图5－1D）中，我们假设多个无关联的基因组会影响很多神经元网络，这些神经元网络构成了结构复杂的系统，而这些系统就形成了认知功能的基础。在这个模型中，我们假设不存在一个共有或总体的基因，共性的出现是表型的外延所致。近端类比可见Thompson的认知功能模型（Thompson，1939）；远端类比好比是由独立成分组成的复杂系统的行为（Crichton's Prey，2002），它的普遍因素是系统特征而不是独立因素，当许多重要的部分都出现问题时才出现行为学的改变。该模型在表型层面上要求运用多变量模型，而在基因层面上，它不仅要求分析单基因的变异（即分析），同时也需要对基因表达的背景（即基因组）进行分析。

很明显，上述四种模型只是众多可能存在的模型中的一部分，我们运用这些模型是为了让大家认识到多层次的因果关系：基因组、脑网络和认知过程之间较多地存在“多对一”、“一对多”、“多对多”的对应关系，而很少存在“一对一”的对应关系。通过改变影响神经网络的基因数目、影响认知处理的神经网络以及这三种中任意两个的相互或者独立的关系，我们就可以设计出大量的模型。考虑到这些数字，你只要稍微想想我们人类身上的基因组大概包含30000个基因，就可以推测在脑中大约有5000个基因组表达。

我们参照了发展性阅读障碍及其相关行为特征分离分析结果（Wijsman et al.，2000）后，假设平均每四个基因会造成一个阅读相关特征，那么我们就得到大约26010428123750^9种可能的独立的组合。为了降低组合的可能性以便于讨论，我们就只研究这些因果连接模型中位于最低水平的组合。

需要注意的是，在上述因果连接模型的讨论中，我们并未将环境影响因素包括进来，因为环境因素在这些模型中间不起操控作用，不足以成为模型中一个独立起作用的因素，但是它却会对上述四个模型的各个层次（包括基因、

脑网络及认知过程）起到一定的影响作用。为了便于理解，我们来想象一个人的社会经济地位与发展性阅读障碍之间的关系：社会经济地位会影响人的饮食选择（Monteiro，Moura，Conde，& Popkin，2004），而饮食选择又会导致基因表达的改变（Li et al.，2005）；社会经济地位不同，脑网络结构及功能也会有差异（Noble，McCandliss，& Farah）；此外，社会经济地位与认知功能也强烈相关（Bornstein & Bradley，2003）。最后，社会经济地位对发展性阅读障碍的出现和治疗起着一定的影响作用：一个人的社会经济地位越高，他就能支付起越好的治疗和干预服务，因此疗效也更好（Kelman & Lester，1998）。事实上，当我们了解了环境因素、基因因素、脑网络及认知过程四者之间的关系后，我们就能清楚地知道环境因素和生理因素是不可分的。环境因素影响着因果连接模型中下一水平的因素，如不同饮食影响下形成的蛋白质（即环境修饰蛋白），被认为是蛋白质利用过程中（如神经信号传导）的生物因素。关于这一点，我们将在本章的最后一节中进行讨论，并试图对该领域目前对引起发展性阅读障碍表现病因的主效应的影响及病因间的相互作用进行概述。

发展性阅读障碍主要病因及其病因间的相互作用

在本章一开始我们就讨论了发展性阅读障碍的六层定义，接着又对与这六层定义相关的文献作了简要的回顾，其中我们重点分析了发展性阅读障碍的生理基础。目前为止，我们所讨论的内容其实都反映在图5－2中，该图形象地说明了与发展性阅读障碍相关的基因和环境风险因素。

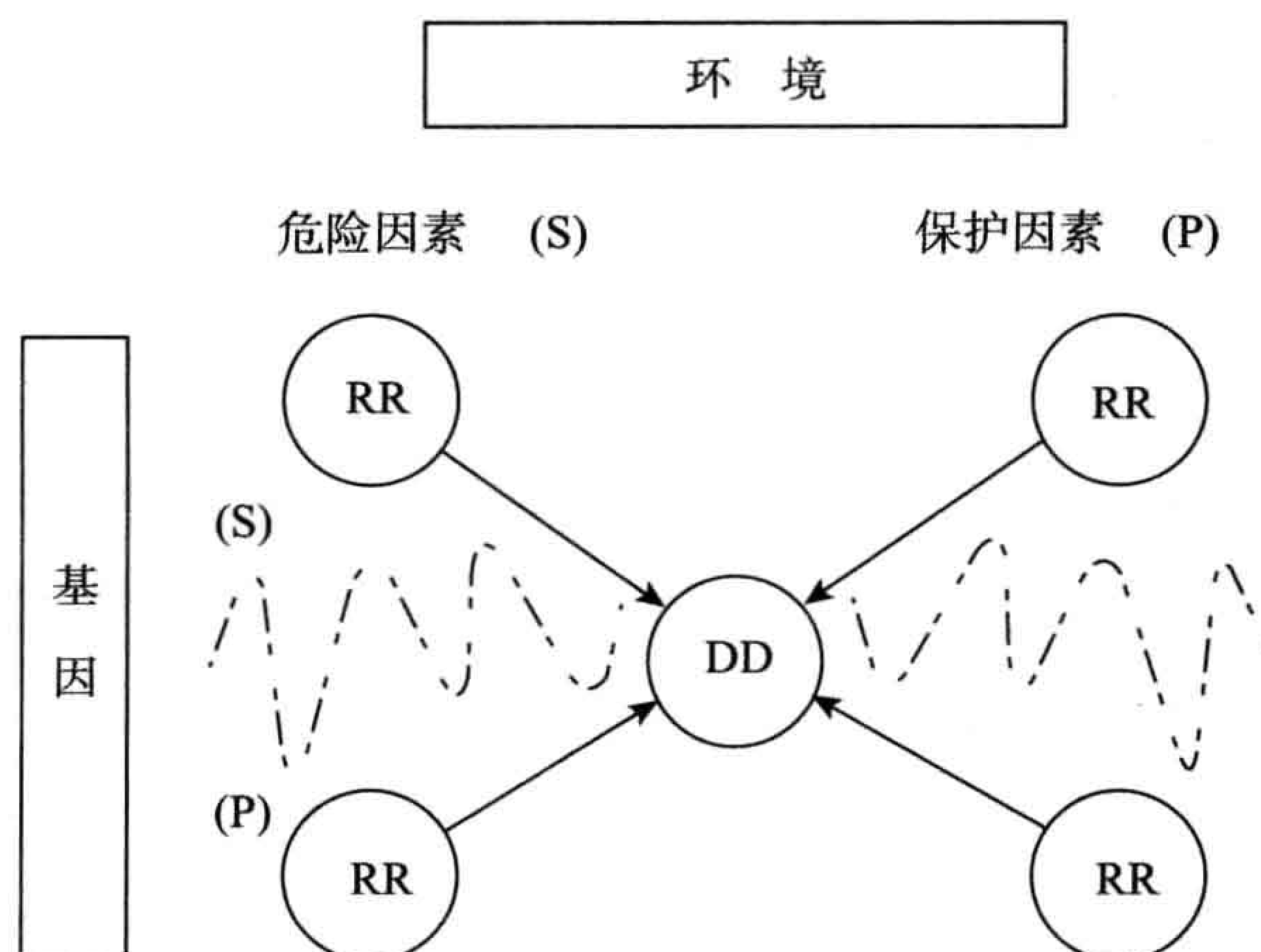


图5－2　发展性阅读障碍中的基因和环境因素

事实上，图 5－2 表示的是一个 2×2 的列表。该图一方面将发展性阅读障碍的病因分为基因因素和环境因素，另一方面又将各个因素再分为危险因素和保护因素。

这些单元就有了不同的发展性阅读障碍危险比。很明显，处于基因危险因素和环境危险因素交叉点的单元，其发展性阅读障碍的危险比最高。这两个危险因素是相乘的，而不是相加的。如果有保护因素介入的话（不管是基因保护因素还是环境保护因素），这种危险比就会降低。最后一个细胞受基因危险因素及环境危险因素的影响最小，因此该单元的发展性阅读障碍危险比最低。对该图我们还将进行以下几方面的探讨。

第一，值得注意的是，不管是基因因素还是环境因素，到目前为止我们还没找到对发展性阅读障碍起决定作用的因素。通过对发展性阅读障碍复杂特征的研究，我们认为一些有待发现的基因可能是发展性阅读障碍的决定因素。如果真是这样的话，这些致病基因也只会存在于相对少数家系中。换句话说，这些致病基因只是某些不常见发展性阅读障碍亚型的决定因素。阿尔茨海默病的基因基础就是这方面的一个典型例子。我们知道有些基因可能是某些疾病的决定因素（如 β 淀粉样前体蛋白和早老素 1 和 2），如果遗传了这些基因，那么患病的几率就非常高（这些基因拷贝的遗传突变近 100% 会发展成该疾病），但由于这些突变很少见，因此该病在人群中的发病率也是相当低的。此外，还有另外一种易感基因，即 APOE 基因的 ε4 等位基因。患阿尔茨海默病的几率与 ε4 等位基因拷贝数目相关。据报道，如果存在一个 ε4 等位基因拷贝的话，患病与不患病的比例为 2.5∶1—3.2∶1；如果存在两个 ε4 等位基因拷贝的话，该项比例为 14.9∶1（Farrer et al.，1997）。在总体人群中，这种等位基因的分布比率较高（不同人种间呈现很大差异），虽然它是可能性而非决定性的，但是 ε4 等位基因仍然会引起人群中的较高发病率。到目前为止，我们尚未找到对发展性阅读障碍起决定作用的基因，但是我们却找到了一些发展性阅读障碍易感基因，如 DCDCl2、DYX1C1、KIAA0319、R0BO1。

第二，我们发现目前研究的候选基因与本章讨论的第二点有关。虽然上述的几个候选基因被认为对发展性阅读障碍有易感性，但我们要知道，这些基因和某些等位基因可能是发展性阅读障碍的危险因素，也有其他等位基因可能是发展性阅读障碍的保护因素。为了便于说明，我们再拿 APOE 基因举个例子，在上文中提到，该基因的 ε4 等位基因在人群中分布较广，而它的其他两种等位基因－ε2 和 ε3 形成 ε2/ε3 基因型时，就成为了该病的保护基因（Farrer et al.，1997）。虽然发展性阅读障碍的这些候选基因尚未被确认为发展性阅读障

碍的易感基因，但是我们在关于基因 DYXlC1 的等位基因的文献中却发现了有趣的不一致现象，当第一次将该基因认为是发展性阅读障碍的易感基因时，我们把 DYX1Cl 启动子区中的 3G－to－A 改变中的 A 等位基因认为是发展性阅读障碍的危险因素（Taipale et al.，2003），但是之后的一项研究又认为等位基因 G 与发展性阅读障碍也存在相关性（Wigg et al.，2004）；等位基因 G 很有可能是发展性阅读障碍的保护因素。这些令人振奋的研究结果尚待在较大的、表型特征明显的、最好是在总体人群的基础上的样本中进行验证。据我所知，目前还没有这类的样本。因此，要想了解发展性阅读障碍易感基因导致的该病在人群中的发病率，我们必须建立这样的样本。

第三，大量的文献资料表明，目前还没有一种环境因素被发育学家认为会对发展性阅读障碍起真正的决定作用。但是有非常多的环境因素被认为是发展性阅读障碍的危险因素（如贫困、书本资料较少的家庭环境、父母受教育水平较低），也有很多环境因素被认为是发展性阅读障碍的保护因素（如学校教育、高质量的教学、指导者和榜样的存在，以及积极的同伴关系）。

这些环境因素有可能对发展性阅读障碍起到影响作用。然而，正如整体和个别异常行为学的发育（Sameroff 和 Mackenzie，2003），多种危险因素的蓄积可以双向非线性地改变发展性阅读障碍的发病率。

第四，我们又要回到发展性阅读障碍的定义中去（见定义 6）。在这幅图中，如果同时存在基因保护因素和环境危险因素，那我们如何测算发展性阅读障碍的危险比呢？定义 6 认为只有具备生理基础的阅读困难才能被称为是发展性阅读障碍，那么基因中的保护性同位基因（该基因也有危险性同位基因）是否与发展性阅读障碍或正常的阅读能力存在着病因学上的关系呢？是的，它们之间存在着病因学上的联系。与发展性阅读障碍相关的基因的等位基因很有可能存在异质性，在确定并证实发展性阅读障碍的候选基因后，对其等位基因的异质性展开研究将是发展性阅读障碍分子基因研究的主要任务。在图 5－2 中，我们看到有的细胞受到基因保护因素和环境危险因素的双重影响，这就让我们关注一个有趣的自相矛盾的讨论：如果同一个发展性阅读障碍的候选基因，其等位基因不同，形成不同的遗传背景（即有的等位基因是发展性阅读障碍的保护因素，而有的等位基因是发展性阅读障碍的危险因素），那么这将会对我们的抽样策略产生什么样的影响呢？我们在进行抽样研究的时候，是不是也应该将那些在阅读和阅读相关任务中表现好或者非常好的纳入这种考虑中呢？尽管在发展性阅读障碍的基因研究中，仔细考虑抽样本身就是个有趣的研究点（Grigorenko et al.，2006；Ziegler et al.，2005），但在这里我只强调考虑

各种样本的重要性（例如，罕见的高发展性阅读障碍发病率家族、有发展性阅读障碍先证者的小家族、有单个阅读障碍的确诊的双胞胎以及缺陷或表现一致或不一致的双胞胎（两个都是发展性阅读障碍先证者），因为这些抽样策略中的每一种都会对我们理解基因和环境交互作用的复杂性起到重要作用。

第五，我们要探讨发展性阅读障碍中基因以及环境危险因素和保护因素。在上文中提到，目前的研究认为，发展性阅读障碍生物（如基因－脑基础）易感性的多层面因果模型在各个层面上受到了环境因素的影响。到目前为止，没有足够的数据能够在以上提到的模型中确立一个首选模型，在病因学的角度将脑和基因连接起来以得到发展性阅读障碍的表现。然而新近的证据提示，这一模式很可能有多个基因的参与，它们以独特或共有的方式来影响神经网络的构建，从而可能促进形成不同种类的信息呈现的认知过程的建立。似乎发展性阅读障碍表现很可能是复杂概率结构的产物，不存在单个决定性因素，而是很多因素都参与了多种可能的交互途径。

总的说来，以上讨论的是在公共卫生政策和思考方面给我们带来什么启示。

研究生物学和公共卫生之间的关系以制定相应的政策，通过预防和治疗从而最终降低疾病的发病率和死亡率。研究生物医学和教育的关系可以给教育权威机构提供信息概要，让教育机构在学生中进行普及教育，从而达到良好效果。除了学校，还有其他什么机构能够制定相应的规章制度去约束5—17岁的孩子呢？没有。那么这个信息摘要如何制定呢？我想该总结须涵盖以下几方面。

第一，发展性阅读障碍基因的优先级也就是寻找发展性阅读障碍生物学基础的基因和基因通路。和其他发展性疾病相比，研究人员在发展性阅读障碍中很有可能会发现高外显率的罕见变体（即遗传易患与疾病出现之间高度可能的决定性相关）和一些随机的遗传危险因素，这些遗传危险因素可以单独诱发某项外显率较低但人群发病率较高的疾病。明确区分罕见遗传危险因素（高外显率、低人群发病率）和常见遗传危险因素（低外显率、高人群发病率）是非常重要的，其重要性主要体现在以下两方面：一方面，对那些发展性阅读障碍发病率较高且一代一代遗传的罕见家族，确认这些家族中的遗传危险因子后我们就可以给患者提供相应的遗传咨询，实施药物治疗的研发，为这些携带罕见遗传性变性的孩子开发专门的强化干预措施，并且在正确诊断和筛查、符合法律法规的情况下对其实施强化教育。另一方面，在确认那些常见遗传风险因素时，我们要认识到它们的危险系数，并且还要注意那些能降低该危险系数的环境因素。比如，对那些携带 ε4 等位基因的人来说，一个能防止发

展成阿尔茨海默病的保护性环境因素就是教育：与接受低教育水平的 ε4 等位基因携带者相比，他们接受的教育越多，其发病的概率就越低（Farrer et al.，1997）。但是我们只有确认了危险性等位基因并且知道了它的影响作用（用遗传病流行学方法对随机、大样本患病和不患病的人群进行研究后得到）后，才会发现教育是一个保护性环境因素。因此，要找到针对那些有受教育障碍、需要提供帮助和治疗的孩子的合理治疗方法，我们对发展性阅读障碍的生理学基因基础的认识是关键的而不是选择性的步骤。

第二，该概述还需要对神经科学和遗传学的最新进展的整合进行总体上的说明。现今关于发展性阅读障碍的神经科学研究大多集中于发现和讨论的相关性，而不是呈现因果通路（Price & Mechelli，2005）。脑的发育和成熟，至少在早期，是受基因调控的，因此，了解基因与脑神经通路及其激活方式和可塑性间的关系，与了解脑和行为间的关系是同样重要的，如果前者更加重要的话。截至目前，我们对基因－脑和脑－行为间的研究比率是 0 比很多，所以下一步我们要做的工作很明确：我们的研究重点不是从“大量”到“无数”，而是想办法让其从“0”变成正数。

最后也是最重要的一点，教育者必须认识到我们了解发展性阅读障碍生物学基础的目的是为了加强日常教育实践。正如我在本章中希望展示的那样，即便最大胆的估计，基因影响只占阅读中个体差异的很小部分（可能是最小的部分）。此外，我也非常明确地阐明环境因素（如温度可以改变人类的部分情绪，饮食是文化的一部分，氧浓度是锻炼的结果，等等）是所有生物学功能的一部分，无论这些功能的调控是怎样保守。虽然在过去的几年中，我们对染色体基因组的研究已经取得了令人振奋的结果，但是现在尚不能对成人和儿童、儿童的抚养和教育采用一些根本的医疗实践的变革。因此，对付发展性阅读障碍最有利的武器仍然是良好教育这一保护性环境因素。毫无疑问，这也是我们最有效的公共卫生策略。

致 谢

本章节准备工作受到以下基金的支持：美国国家自然科学基金（REC－9979843）；美国教育部、教育科学机构管理的 Javit Act 计划（R206R00001）；美国国家卫生部（TW006764）。

从事本工作的基金获得者倡导学术言论自由。因此，在本章中，我们没有必要在此陈列国家自然基金、教育科学机构或国家卫生部和官方许可。我在此

对 Robyn Rissman 女士和 Adam Naples 先生在编辑、制图上给予的帮助表达诚挚的谢意。

参考文献

Ames, B. N. (2004). A role for supplements in optimizing health: the metabolic tune-up. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 432, 227 – 234.

Barr, C. L. (2005, June). *Linkage studies of reading disabilities and ADHD in the chromosome 6p and 15q regions*. Paper presented at the annual meeting of the Society for Scientific Studies of Reading, Toronto.

Barr, C. L., & Couto, J. M. (in press). Molecular genetics of reading. In E. L. Grigorenko & A. Naples. (Eds.), *Single-word reading: Cognitive, behavioral and biological perspectives*. Mahwah, NJ: Erlbaum.

Blachman, B. A., Schatschneider, C., Fletcher, J. M., Francis, D., Clonan, S. M., Shaywitz, B. A., et al. (2004). Effects of intensive reading remediation for second and third graders and a 1-year follow-up. *Journal of Educational Psychology*, 96, 444 – 461.

Bornstein, M. H., & Bradley, R. H. (2003). *Socioeconomic status, parenting, and child development.* Mahwah, NJ: Erlbaum.

Byrne, B., Wadsworth, S., Corley, R., Samuelsson, S., Quain, P., DeFries, J. C., et al. (2005). Longitudinal twin study of early literacy development: preschool and kindergarten phases. *Scientific Studies of Reading*, 9, 219 – 235.

Cardon, L. R., Smith, S. D., Fulker, D. W., Kimberling. W. J., Pennington, B. F., & DeFries, J. C. (1994). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*, 226, 276 – 279.

Cardon, L. R., Smith, S. D., Fulker, D. W., Kimberling, W. J., Pennington, B. F., & DeFries, J. C. (1995). Quantitative trait locus for reading disability: Correction. *Science*, 268, 1553.

Catts, H. W., Fey, M. E., & Proctor-Williams, K. (2000). The relationship between language and reading. Preliminary results from a longitudinal investigation. *Logopedics, Phoniatrics, Vocology*, 25, 3 – 11.

Cope, N., Harold, D., Hill, G., Moskvina. V., Holmans, P., Owen,

M. J. , et al. (2005). Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 76, 581 – 591.

Cope, N. , Hill, G. , van den Bree, M. , Harold, D. , Moskvina, V. , Green, E. K. , et al. (2004). No support for association between Dyslexia Susceptibility 1 Candidate 1 and developmental dyslexia. *Molecular Psychiatry*, 10, 237 – 238.

Crichton, M. (2002). *Prey*. New York: HarperCollins.

D'Angiulli, A. , Siegel, L. S. , & Hertzman, C. (2004). Schooling, socioeconomic context and literacy development. *Educational Psychology*, 24, 867 – 883.

Eden, G. F. , Jones, K. M. , Cappell, K. , Gareau, L. , Wood, F. B. , Zeffiro, T. A. , et al. (2004). Neural changes following remediation in adult developmental dyslexia. *Neuron*, 44, 411 – 422.

Falconer, D. S. , & Mackay, T. F. C. (1996). *Introduction to quantitative genetics* (4th ed.). New York: Longman.

Fan, J. , & Posner, M. (2004). Human attentional networks. *Psychiatrische Praxis*, 31 (Suppl. 2), S210 – S214.

Farrer, L. A. , Cupples, L. A. , Haines, J. L. , Hyman, B. , Kukull, W. A. , Mayeux, R. , et al. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Journal of the American Medical Association*, 278, 1349 – 1356.

Feldman, E. , Levin, B. E. , Lubs, H. , Rabin, M. , Lubs, M. L. , Jallad, B. , et al. (1993). Adult familial dyslexia: A retrospective developmental and psychosocial profile. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5, 195 – 199.

Felton, R. H. , Naylor, C. E. , & Wood, F. B. (1990). Neuropsychological profile of adult dyslexics. *Brain and Language*, 39, 485 – 497.

Fiez, J. A. (1997). Phonology, semantics, and the role of the left inferior prefrontal cortex. *Human Brain Mapping*, 5, 79 – 83.

Fiez, J. A. , & Petersen, S. E. (1998). Neuroimaging studies of word reading. *Proceedings of the National Academy of Sciences* USA, 95, 914 – 921.

Fisher, S. E., & DeFries, J. C. (2002). Developmental dyslexia: Genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Reviews: Neuroscience*, 3, 767 – 780.

Francks, C., Paracchini, S., Smith, S. D., Richardson, A. J., Scerri, T. S., Cardon, L. R., et al. (2004). A 77-kilobase region on chromosome 6p22.2 is associated with dyslexia in families from the United Kingdom and from the United States. *American Journal of Human Genetics*, 75, 1046 – 1058.

Gaillard, W. D., Balsamo, L. M., Ibrahim, Z., Sachs, B. C., & Xu, B. (2003). fMRI identifies regional specialization of neural networks for reading in young children. *Neurology*, 60, 94 – 100.

Gallagher, A., Frith, U., & Snowling, M. J. (2000). Precursors of literacy delay among children at genetic risk of dyslexia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 41, 203 – 213.

Gayan, J., & Olson, R. K. (2003). Genetic and environmental influences on individual differences in printed word recognition. *Journal of Experimental Child Psychology*, 84, 97 – 123.

Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636 – 645.

Gottesman, R. L., Bennett, R. E., Nathan, R. G., & Kelly, M. S. (1996). Inner-city adults with severe reading difficulties: A closer look. *Journal of Learning Disabilities*, 29, 589 – 597.

Goulandris, N. (Ed.). (2003). *Dyslexia in different languages: Cross-linguistic comparisons*. London: Whurr.

Grigorenko, E. L. (2004). Genetic bases of developmental dyslexia: A capsule review of heritability estimates. *Enfance*, 3, 273 – 287.

Grigorenko, E. L. (2005). A conservative meta-analysis of linkage and linkageassociation studies of developmental dyslexia. *Scientific Studies of Reading*, 9, 285 – 316.

Grigorenko, E. L., Ngorosho, D., Jukes, M., & Bundy, D. (2006). Reading in able and disabled readers from around the world: Same or different? An illustration from a study of reading-related processes in a Swahili sample of siblings. *Journal of Research in Reading*, 29, 104 – 123.

Grigorenko, E. L. , Wood F. B. , Meyer, M. S. , Hart, L. A. , Speed, W. C. , Shuster, A. , et al. (1997). Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *American Journal of Human Genetics*, 60, 27 – 39.

Grigorenko, E. L. , Wood, F. B. , Meyer, M. S. , & Pauls, D. L. (2000). Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: Further confirmation. *American Journal of Human Genetics*, 66, 715 – 723.

Hannula-Jouppi, K. , Kaminen-Ahola, N. , Taipale, M. , Eklund, R. , Nopola-Hemmi, J. , Käänäinen, H. , et al. (2005). The axon guidance receptor gene *ROEO1* is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS Genetics*, 1 (4), ε50.

Harlaar, N. , Spinath, F. M. , Dale. , P. S. , & Plomin, R. (2005). Genetic influences on early word recognition abilities and disabilities: A study of 7-year-old twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 373 – 384.

Harm, M. W. , & Seidenberg, M. S. (2004). Computing the meanings of words in reading: Cooperative division of labor between visual and phonological processes. *Psychological Review*, 111, 662 – 720.

Hohnen, B. , & Stevenson, J. (1999). The structure of genetic influences on general cognitive, language, phonological, and reading abilities. *Developmental Psychology*, 35, 590 – 603.

Kamhi, A. G. , & Laing, S. P. (2001). The path to reading success or failure: A choice for the new millennium. In J. L. Harris, A. G. Kamhi, & K. E. Pollock (Eds.), *Literacy in African American communities* (pp. 127 – 145). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Karasik, D. , Myers, R. H. , Cupples, L. A. , Hannan, M. T. , Gagnon, D. R. , Herbert, A. , et al. (2002). Genome screen for quantitative trait loci contributing to normal variation in bone mineral density: The Framingham Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17, 1718 – 1727.

Karmiloff-Smith, A. (1998). Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 389 – 398.

Kelman, M. , & Lester, G. (1998). *Jumping the queue: An inquiry into the legal treatment of students with learning disabilities*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Li, Y., Hou, M. J., Ma, J., Tang, Z. H., Zhu, H. L., & Ling, W. H. (2005). Dietary fatty acids regulate cholesterol induction of liver CYP7alpha 1 expression and bile acid production. *Lipids*, 40, 455–462.

Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88, 7943–7947.

Lovegrove, W. J., Bowling, A., Badcock, D., & Blackwood, M. (1980). Specific reading disability: Differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science*, 210, 439–440.

Lyon, G. R., Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2003). A definition of dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 53, 1–14.

Lyytinen, P., Poikkeus, A. M., Laakso, M. L., Eklund, K., & Lyytinen, H. (2001). Language development and symbolic play in children with and without familial risk for dyslexia. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 44, 873–885.

Marino, C., Giorda, R., Vanzin, L., Nobile, M., Lorusso, M. L., Baschirotto, C., et al. (2004). A locus on 15q15-15qter influences dyslexia: Further support from a transmission/disequilibrium study in an Italian speaking population. *Journal of Medical Genetics*, 41, 42–48.

Marlow, A. J., Fisher, S. E., Francks, C., MacPhie, I. L., Cherny, S. S., Richardson, A. J., et al. (2003). Use of multivariate linkage analysis for dissection of a complex cognitive trait. *American Journal of Human Genetics*, 72, 561–570.

Mechelli, A., Gorno-Tempini, M. L., & Price, C. J. (2003). Neuroimaging studies of word and pseudoword reading: Consistencies, inconsistencies, and limitations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 260–271.

Meng, H., Smith, S. D., Hager, K., Held, M., Liu, J., Olson, R. K., et al. (2005). DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102, 17053–17058.

Merikangas, K. R., & Risch, N. (2003). Genomic priorities and public health. *Science*, 302, 599–601.

Monteiro, C. A., Moura, E. C., Conde, W. L., & Popkin, B. M. (2004). Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: A review. *Bulletin of the World Health Organization*, 82, 940 – 946.

Morris, D. W., Robinson, L., Turic, D., Duke, M., Webb, V., Milham, C., et al. (2000). Family-based association mapping provides evidence for a gene for reading disability on chromosome 15q. *Human Molecular Genetics*, 9, 843 – 848.

Morton, J., & Frith, U. (1995). Causal modeling: A structural approach to developmental psychopathology. In D. Cicchetti & D. J. Cohen. (Eds.), *Developmental psychopathology* (Vol. 2, pp. 357 – 390). New York: Wiley.

Nicholson, T. (1997). Social class and reading achievement: Sociology meets psychology. *New Zealand Journal of Educational Studies*, 32, 105 – 108.

Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (1990). Automaticity: A new framework for dyslexia research? *Cognition*, 35, 159 – 182.

Nicolson, R. I., Fawcett. A. J., & Dean, P. (2001). Developmental dyslexia: The cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosciences*, 24, 508 – 511.

Noble, K. G., McCandliss, B. D., & Farah, M. (in press). Socioeconomic gradients predict individual differences in neurocognitive abilities. *Developmental Science*.

Paulesu, E., Demonet, J. F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., et al. (2001). Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science*. 291, 2165 – 2167.

Pennington, B. F. (2002). *The development of psychopathology: Nature and nurture*. New York: Guildford Press.

Pennington, B. F., & Lefly, D. L. (2001). Early reading development in children at family risk for dyslexia. *Child Development*, 72, 816 – 833.

Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331, 585 – 589.

Plomin, R., & Kovas, Y. (2005). Generalist genes and learning disabilities. *Psychological Bulletin*, 131, 592 – 617.

Poldrack, R. A., Wagner, A. D., Prull, M. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1999). Functional specialization for semantic and

phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage*, 10, 15 - 35.

Price, C. J., & Mechelli, A. (2005). Reading and reading disturbance. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 231 - 238.

Price, C. J., Wise, R. J., & Frackowiak, R. S. (1996). Demonstrating the implicit processing of visually presented words and pseudowords. *Cerebral Cortex*, 6, 62 - 70.

Pugh, K. R., Mencl, W. E., Jenner, A. R., Katz, L., Frost, S. J., Lee, J. R., et al. (2001). Neurobiological studies of reading and reading disability. *Journal of Communication Disorders*, 34, 479 - 492.

Pugh, K. R., Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Constable, R. T., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., et al. (1996). Cerebral organization of component processes in reading. *Brain*, 119, 1221 - 1238.

Ramus, F. (2003). Developmental dyslexia: Specific phonological deficits or general sensorimotor dysfunction? *Current Opinion in Neurology*, 13, 212 - 218.

Reed, D. R., Nanthakumar, E., North, M., Bell, C., & Price, R. A. (2001). A genome-wide scan suggests a locus on chromosome 1q21 - q23 contributes to normal variation in plasma cholesterol concentration. *Journal of Molecular Medicine*, 79, 262 - 269.

Sameroff, A. J., & Mackenzie, M. J. (2003). Research strategies for capturing transactional models of development: The limits of the possible. *Development and Psychopathology*, 15, 613 - 640.

Scarborough, H. S. (1991). Antecedents to reading disability: Preschool language development and literacy experiences of children from dyslexic families. *Reading and Writing: An Interdisciplinary Journal*, 3, 219 - 233.

Scerri, T. S., Fisher, S. E., Francks, C., Macphie, I. L., Paracchini, S., Richardson, A. J., et al. (2004). Putative functional alleles of DYX1C1 are not associated with dyslexia susceptibility in a large sample of sibling pairs from the UK. *Journal of Medical Genetics*, 41, 853 - 857.

Schulte-Körne, G., Grimm, T., Nöthen, M. M., Müller-Myhsok, B., Cichon, S., Vogt, I. R., et al. (1998). Evidene for linkage of spelling disability to chromosome 15. *American Journal of Human Genetics*, 63, 279 - 282.

Schumacher, J., Anthioni, H., Dahdouh, F., Konig, I. R., Hillmer,

H. M., Kluck, N., et al. (2006). Strong evidence of *DCDC* 2 as a susceptibility gene for dyslexia. *American Journal of Human Genetics*, 78, 52 – 62.

Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2005). Dyslexia (specific reading disability). *Biological Psychiatry*, 57, 1301 – 1309.

Simos, P. G., Billingsley-Marshall, B., Sarkari, S., & Papanicolaou, A. C. (in press). Single-word reading: Perspectives from magnetic source imaging. In E. L. Grigorenko & A. Naples (Eds.), *Single-word reading*. Mahwah, NJ: Erlbaum.

Sing, C. F., & Reilly, S. L. (1993). Genetics of common diseases that aggregate, but do not segregate in families. In C. L. Harris (Ed.), *Genetics of cellular, individual family and population variability* (pp. 140 – 161). New York: Oxford University Press.

Smith, S. D., Kimberling, W. J., Pennington, B. F., & Lubs, H. A. (1993). Specific reading disability: Identification of an inherited form through linkage analyses. *Science*, 219, 1345 – 1347.

Snowling, M. J. (1996). Contemporary approaches to the teaching of reading. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 139 – 148.

Snowling, M. J., Bishop, D. V., & Stothard, S. E. (2000). Is preschool language impairment a risk factor for dyslexia in adolescence? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 587 – 600.

Snowling, M. J., Gallagher, A., & Frith, U. (2003). Family risk of dyslexia is continuous: Individual differences in the precursors of reading skill. *Child Development*, 74, 358 – 373.

Snyder, A. Z., Abdullaev, Y. G., Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1995). Scalp electrical potentials reflect regional cerebral blood flow responses during processing of written words. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 92, 1689 – 1693.

Spearman, C. (1927). *The abilities of man*. New York: Macmillan.

Stein, J. (2001). The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia: The Journal of the British Dyslexia Association*, 7, 12 – 36.

Stevenson, J., Graham, P., Fredman, G., & McLoughlin, V. (1987). A twin study of genetic influences on reading and spelling ability and disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28, 229 – 247.

Tagamets, M. A., Novick, J. M., Chalmers, M. L., & Friedman, R. B. (2000). A parametric approach to orthographic processing in the brain: An fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 281 – 297.

Taipale, M., Kaminen, N., Nopola-Hemmi, J., Haltia, T., Myllyluoma, B., Lyytinen, H., et al. (2003). A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 20, 11553 – 11558.

Tallal, P. (1980). Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in chidren. *Brain and Language*, 9, 182 – 198.

Tallal, P., Miller, S., & Fitch, R. H. (1993). Neurobiological basis of speech: A case for the preeminence of temporal processing. *Annals of the New York Academy of Science*, 682, 27 – 47.

Thompson, G. (1994). Identifying complex disease genes: Progress and paradigms. *Nature Genetics*, 8, 108 – 110.

Thompson, G. H. (1939). *The factorial analysis of human ability.* London: University of London Press.

Thurstone, L. L. (1938). *Primary mental abilities.* Chicago: University of Chicago Press.

Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: Method and validation. *NeuroImage*, 16, 765 – 780.

Turkeltaub, P. E., Gareau, L., Flowers, D. L., Zeffiro, T. A., & Eden, G. F. (2003). Development of neural mechanisms for reading. *Nature Neuroscience*, 6, 767 – 773.

van Alphen, P., de Bree, E., Gerrits, E., de Jong, J., Wilsenach, C., & Wijnen, F. (2004). Early language development in children with a genetic risk of dyslexia. *Dyslexia: The Journal of the British Dyslexia Association*, 10, 265 – 288.

Varmus, H. (2002). Getting ready for gene-based medicine. *New England Journal of Medicine*, 347, 1526 – 1527.

Vellutino, F. R., Fletcher, J. M., Snowling, M. J., & Scanlon, D. M. (2004). Specific reading disability (dyslexia): What have we learned in the past four decades? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*,

45, 2 –40.

Wagner, R. K., Torgesen, J. K., & Rashotte, C. A. (1994). Development of reading-related phonological processing abilities: New evidence of bidirectional causality from a latent variable longitudinal study. *Developmental Psychology*, 30, 73 –87.

Wigg, K. G., Couto, J. M., Feng, Y., Anderson, B., Cate-Carter, T. D., Macciardi, F., et al. (2004). Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21. *Molecular Psychiatry*, 9, 1111 –1121.

Wijsman, E. M., Peterson, D., Leutenegger, A. L., Thomson, J. B., Goddard, K. A. B., Hsu, L., et al. (2000). Segregation analysis of phenotypic components of learning disabilities: I. Nonword memory and digit span. *American Journal of Human Genetics*, 67, 631 –646.

Wolff, P. H., & Melngailis, I. (1994). Family patterns of developmental dyslexia. *American Journal of Medical Genetics* (*Neuropsychiatric Genetics*), 54, 122 –131.

Ziegler, A., Konig, I. R., Deimel, W., Plume, E., Nothen, M. M., Propping, P., et al. (2005). Developmental dyslexia: Recurrence risk estimates from a German bicenter study using the single proband sib pair design. *Human Heredity*, 59, 136 –143.

第六章

不同语言间典型阅读发展和发展性阅读障碍

Usha Goswami

儿童对词汇语音组分的感知及操控能力，即其语音意识，可以很好地预示其今后的语言读写能力水平。那些在语言（语音）感知及操控方面伴有显著困难的儿童患发展性阅读障碍的几率也较高。我们可以根据不同的语言学标准，如音节和尾韵，来定义语音组分。语音意识缺陷具有遗传性（Fisher & DeFries，2002；Grigorenk，本书第五章），该缺陷在很早的时候（在阅读学习开始之前）就能被检测出来（Lundberg，Olofsson，& Wall，1980；Schneider，Roth，& Ennemoser，2000；Molfese et al.，本书第八章）。然而，由于不同语言的正字法在表征相应语言语音的方式上存在系统性差异，因此使用不同语言的儿童，其阅读发展进程及其发展性阅读障碍的表现形式也相应地存在区别（Ziegler & Goswami，2005）。有些研究人员（如 Makita，1968）认为某些语言中不存在发展性阅读障碍。这一观点被证明是不恰当的。通过对世界上各种正字法的系统研究，我们发现所有语言中都存在着发展性阅读障碍现象。儿童的语音意识能预示其日后的阅读习得情况，对语音结构不敏感的人常常会患发展性阅读障碍。以上发现不足为奇，因为我们的脑是为语言而不是为阅读而进化的。阅读其实就是对写下来的言语进行理解。因此，宽泛地说，不同的语言之间人的读写能力应该有一致的生物学基础。

我认为，在理论上我们可以用心理语言学粒度结构模型来描述不同语言使用者的读写能力及其阅读障碍的发展情况（Goswami，Ziegler，Dalton，& Schneider，2001，2003；Ziegler & Goswami，2005）。该结构模型认为个体的语音能力发展轨迹大致相同，不存在语言间差异，但是形音（或其他表音符号）

却表现为各种语言的特异性。具体说来，如何解决发音和符号的匹配问题与正字法的映射一致性有关。当语音和表音符号存在一一对应关系时（如意大利语，该语言具有明确或是一致的正字法），该语儿童的阅读能力就发展得较快。当语音和表音符号存在多对一（如法语中的 pain/fin/bein），或是一对多（如英语中的 cougb/rougb/bougb）的关系时，使用该语言的儿童的阅读能力就发展得较慢。法语和英语都属于拼字法非一致（非明确）语言。儿童在学习不同语言时会采取不同的学习策略，但是不管学习哪种语言，他们都会寻找形音之间的对应关系。事实证明，单纯依靠机械的视觉记忆去学习语言是行不通的。

值得注意的是，心理语言学粒度结构模型在发展性阅读障碍研究和获得性阅读障碍研究中所体现的价值是不一样的。其区别在于该结构模型可以用于成人神经心理研究，但在解释发展性阅读障碍方面意义不大（Bishop，1997；Goswami，2003；Karmiloff-Smith，1998）。获得性阅读障碍的成人往往都遭受过神经损伤（如中风），而该损伤会对其已经发展成熟的神经系统造成影响。通过对已发展成熟的神经系统进行研究，我们并不能获知该系统之前的发展轨迹。事实上，大多数的获得性阅读障碍研究模型都是基于模块性的理论框架。根据受损部位不同（如单纯的语音处理能力受损，即为语音型阅读障碍；单纯的拼写能力受损，则为表面型阅读障碍），我们对阅读障碍进行相应的亚型研究，这也是当前比较普遍的研究方法。由于是阅读障碍，故儿童无法选择语音型阅读障碍或者拼字型阅读障碍。如果进行严格的研究设计，我们也无法进行亚型研究（Ziegler & Goswami，2005）。事实上，发展性阅读障碍的根源还在于语音意识缺陷。发展性阅读障碍患儿在对词汇以下的语音处理上存在缺陷，他们无法感知和操控单词以下的语音。

语音意识的形成和发展

我们通常从三个语言层面来衡量人的语音意识，这三个层面是分级相关的。儿童在成长过程中会逐渐意识到：（1）词可以分成音节（“window”包含2个音节；“popsicle”包含3个音节）。（2）音节可以分成音节头和音节尾（在元音处将一个音节分成音节头和音节尾），如“teach”中，“t”为音节头，“each”为音节尾；“speech”中，“sp”为音节头，“eech”为音节尾。（3）音节头和音节尾还可以再分解成一连串的音素。音素是构成词的最小语音单位。在多数语言中，每个字母都有与其对应的音素。在语言学上，音素是个相对抽象的概念，不同音素构成的词，其意思往往也不一样。比如“pin”

和“pit”最后一个音素不同，“pin”和“pan”中间音素不同。儿童往往在学习字母的过程中学会了相关的音素。每个字母都有与其对应的音素，相同字母在不同词中的发音并不一定相同，如在“pit”、“lap”、“spoon”三个词中，字母“p”的发音都是不同的。而当儿童开始学习语言的拼写规则后，他们往往会忽略这些差别。比起学习阅读的儿童，那些尚未学习阅读的儿童却能察觉出这些差别，比如他们会发现“chair”中“ch”与“train”中的“tr”发音比较相似，而“train”中的“tr”与“tip”中的“t”的发音却相差较大（Read，1986）。

不管何种语言，人的语音意识发展轨迹都大致相同。为此，我们专门对学龄前儿童的语音意识展开了研究，因为他们的语音意识能力还未受到读写能力的影响。在研究中，我们要求一个3岁儿童纠正木偶发错的音（将“sie”发成“pie”），唱出童谣中缺失的歌词（如“Jack and Jill went up the =[hill]”），或是在三个押韵的词中选出一个发音情况较不一样的词，即单词辨音（如cat，pit，fat；Bradley Bryant，1983；Bryant，Bradley，Maclean，& Crosland，1989；Chaney，1992；Ho & Bryant，1997b）。被试儿童在这些语音意识任务中的表现与他们本身的阅读能力紧密相关，阅读能力不同，表现也就会不一样。

跨语言研究表明，使用不同语言的人，其语音意识的形成和发展是大致相同的。儿童最先都是对一些包含音素较多的语音单位进行识别，这些大的语音单位包括音节及音节中的音节头和音节尾。音节尾（rime）和尾韵（rhyme）是两个不同的语言学概念，一个多音节的词往往包含多个音节尾，却只有一个尾韵。“mountain”和“captain”最后一个音节的音节尾是相同的，但这两个单词尾韵却不相同。“conservation”包含四个音节尾（发音分别与on，er，ay，un相似）。音节的层次结构请见图6-1。

在语音意识的形成和发展过程中，不同语言使用者在大语音单位的识别上未见明显差异，但是对小语音单位（即包含音素较少的语音单位）的识别却呈现出较大的语间差异。在各种语言中，成年文盲在感知和操控单个音素的任务中表现均较差（Goswami & Bryant，1990；Morais，Cary，Alegria，& Bertelson，1979）。但是，儿童语音意识能力的发展与其所使用的语言是相关的，使用某些语言的儿童在语音意识的发展上明显快于其他语言儿童。使用土耳其语、芬兰语、希腊语、意大利语等明确的拼字法语言的儿童，其语音意识的发展较快；而使用英语、丹麦语、法语或是葡萄牙语的儿童，其语音意识的发展就较慢。这种语际差异与两个因素相关：一是口语中语音的复杂程度；二是书

面语中拼写体系的一致性。

使用具有明确正字法或是音节结构比较简单（如一个音节包含一个辅音和一个元音，C = 辅音，V = 元音）的语言的儿童，其语音意识发展得较快。世界上大多数语言的音节结构都较为简单，使用这些语言的儿童就具有一定的优势，因为这些语言中的首音和尾韵（在元音处将音节分成音节头和音节尾，因此有 CV 结构）以及音素（也有 CV 结构）是相对应的。我们以意大利语和西班牙语为例，对“casa”和“mama”进行音节头－音节尾划分（不识字的人也能划分），将其分出/c//A//s//A/和/m//A//m//A/，而对这两个词进行音素划分也得到相同的结果，这说明它们的首音与尾韵与它们的音素是相对应的。

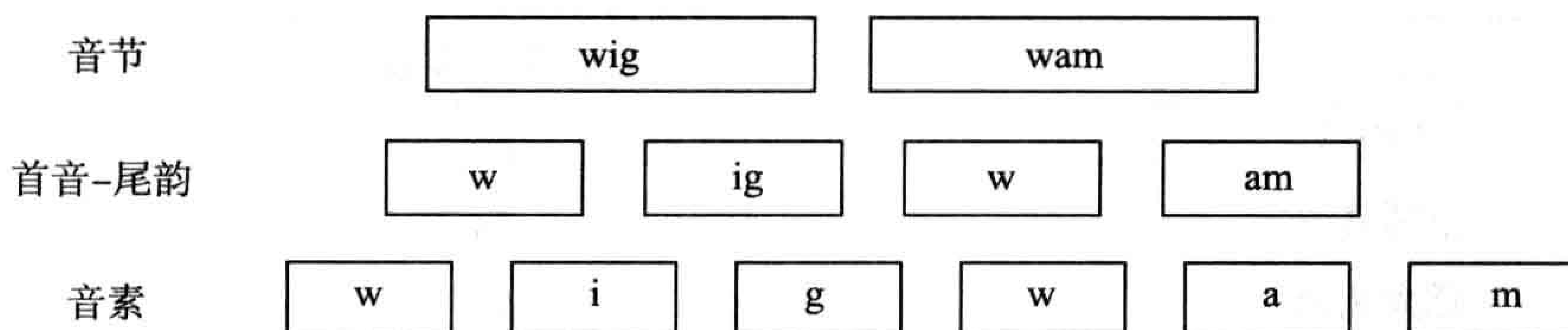


图 6－1　音节的等级结构

对于音节结构为辅音－元音－辅音－元音的词，不管是对其进行音节头－音节尾划分还是进行音素划分，最后所得到的结果都是一样的。意大利语和西班牙语中，字母和发音存在一一对应的关系，一个字母一直对应着一个音素。很多音素在孩子的口语中已经出现了，它们同样包括音节头和音节尾（如 casa 和 mama）。因此讲这种语言的孩子其优势就很明显。使用这些明确正字法语言的儿童，可以不费力地将字母与其发音（音素）对应起来，因此他们的学习过程就大大简化了。

但是对那些使用音节结构较为复杂的语言的儿童来说，他们的学习过程就要艰辛得多。拿德语举个例子，德语里面有 CV 音节、CVC 音节、CCVC 音节、CVCC 音节，甚至还有 CCC 音节（如 Pflaum 和 Strasse）。在大多数德语音节中，音节头－音节尾的划分结果与音素的划分结果是不一样的。虽然德语的语音结构比较复杂，但是它还是具有比较明确的正字法，一个字母对应一个且仅有一个音素，这有助于德语儿童语音意识的习得。虽然德语中常常出现辅音扎堆的音节，但由于其字母和音素存在一一对应的关系，所以德语儿童还是能够将字母和其对应的音素匹配起来。从这一点上来讲，德语儿童在音素意识的习得上至少也是占据一定优势的。

难度最大的当数那些具有非明确正字法且又有复杂音节结构的语言，如英

语、法语、丹麦语和葡萄牙语，学习这些语言的儿童遇到的挑战最大。英语里也有 CCC 音节（如 string，sprain，split），大概只有 5% 的音节结构是 CV 音节（如 yoyo 和 cocoa），大多数都是 CVC、CCVC 或是 CVCC 音节（de Cara & Goswami，2002），因此，音节头和音节尾的分割与音素的分割是不一致的。此外，英语中还存在很多单音节词（大概有4000 个，而德语只有大约1400 个）。一个英语字母可能有 5 个甚至更多的发音（如在 cat、car、cake、call 中，元音字母 a 的发音各不相同）。因此，英语儿童在语音意识发展上常常会落后于其他语言儿童，这是可以理解的。我们可以通过数音素实验来测评儿童语音意识发展水平。表 6－1 列出了一部分实验结果。

表 6－1　使用不同语言的幼儿园或是一年级儿童在完成数音素实验任务时的准确率

语　言	数音素的准确率
希腊语[1]	98
土耳其语[2]	94
意大利语[3]	97
挪威语[4]	83
德语[5]	81
法语[6]	73
英语[7]	70
英语[8]	71
英语[9]	65

注：1 = Harris & Giannoulis（1999）；2 = Durgunoglu & Oney（1999）；3 = Cossu，Shankweiler，Liberman；Katz，& Tola（1988）；4 = Hoien，Lundberg，Stanovich，& Biaalid（1995）；5 = Wimmer，Landerl，Linortner，& Hummer f（1991）；6 = Demont & Gombert（1996）；7 = Liberman，Shankweiler，Fischer，& Carter（1974）；8 = Tunmer & Nesdahle（1985）；9 = Perfetti，Beck，Bell，& Hughes（1987）和二年级学生。

以上讨论的是使用字母语言儿童的语音意识发展情况，那么使用非字母语言的儿童，其语音意识又是怎样发展的呢？汉语就是一种典型的非字母语言，它的语音结构比较简单，大部分音节都是 CV 结构，但也包含了一些鼻音（如 n 和 ng）。

汉语的语音系统包括 22 个声母和 37 个韵母（Siok & Fletcher，2001）。研究发现，汉语学龄前儿童能够很好地区分声母和韵母。为了证明这一点，Ho 和 Bryant（1997b）对 Bradley 和 Bryant（1983）首创的 oddity 任务进行了修改，用汉语版的 oddity 任务对 3 岁中国儿童进行了测试，测试结果令人满意

（准确率达68%）。汉语是表形文字，中国儿童似乎不用发展语音意识，但事实并非如此。汉语中有两套语音系统，这两套语音系统都包含音节头－音节尾音节结构，中国儿童正是通过该语音系统来学习汉字发音。这两套语音系统分别为拼音系统（中国大陆使用）和注音符号系统（中国台湾地区使用），拼音是用字母来表示音节中的语音组分，而注音符号则是借助简单文字来表示音节中的语音组分。因为汉语的音节大部分都是CV结构，因此汉语儿童能够比较容易地根据发音找到其对应的音素，这也是中国儿童（不管是大陆或是台湾地区）在语音意识任务中表现较好的原因（Siok & Fletcher，2001；Huang & Hanley，1994）。而在中国香港长大的中国儿童，由于他们在学习汉字发音时单靠机械记忆而没有借助拼音或注音符号系统，因此他们的语音意识就比较差（Huang & Hanley，1994）。

不同语言中的阅读习得过程

字母－语音（下文用形音）再编码能力的发展与语音意识的发展是同步的，因此，使用不同语言的儿童，其形音再编码能力的发展也是有区别的。欧洲学习障碍合作组织对阅读学习未满一年的儿童形音再编码技能进行了全面的对比研究。在实验中，来自欧洲14个国家的科学家共同设计了一组简单的真字与非字测试，用于测试一年级阅读者（Seymour，Aro，& Erskine，2003）。由于欧洲各国儿童的启蒙年龄存在差异，因此在实验测试时，被试儿童的年龄也存在差异。但由于实验是在他们阅读学习第一年的中途进行，所以他们所接受的阅读教育程度应该是一样的。当然，虽然不同学校所采用的阅读教学法会存在差异，但所有被试儿童都接受了音素层次上的看字读音教育（包括那些学习非一致正字法语言的儿童）。实验（仅使用单音节词）结果请见表6－2。

表中所列语言是按照正字法的一致程度由高到低排列的，表端语言的正字法一致程度最高，接着依次递减。通过该表，我们就可以很容易看到那些使用一致正字法语言（如希腊语、芬兰语、德语、意大利语和西班牙语）的儿童在阅读能力测试中的表现接近天花板效应，不管是真字测试还是非字测试。表现较差的是学习丹麦语、葡萄牙语和法语的儿童，他们在测试中的准确率分别为71%、73%和79%。使用正字法一致度较低语言的儿童，其形音再编码能力也较弱。丹麦语的阅读相对比较难（Elbro & Pallesen，2002），而葡萄牙语和法语的拼写相对比较难（Defior，Martos，& Cary，2002；Ventura，Morais，Pattamadilok，& Kolinsky，2004；Ziegler，Jacobs，& Stone，1996）。在实验中，

表现最差的是英语儿童，其准确率仅为34%，即使他们额外地再接受一年的读写教育，其形音再编码能力还是落后于讲其他语言的儿童。这种情况也在我们意料之中，因为英语中不仅字母与发音的一致性不高，其拼读对应情况也较差（Ziegler，Stone，& Jacobs，1997）。

表6－2　在cost A8研究中欧洲14个国家语言儿童在完成单音节词形音再编码实验任务时的准确率

语　言	熟悉真字实验中的准确率	非字实验中的准确率
希腊语	98	97
芬兰语	98	98
德语	98	98
奥地利德语	97	97
意大利语	95	92
西班牙语	95	93
瑞典语	95	91
荷兰语	95	90
冰岛语	94	91
挪威语	92	93
法语	79	88
葡萄牙语	73	76
丹麦语	71	63
苏格兰英语	34	41

注：数据来自Seymour，Aro，& Erskine（2003）。

英语儿童在阅读学习上面临的挑战最大，他们要记住复杂音节中各个相应的音素，但是这种对应关系是不可预测的（因为英语中很少存在字母和音素一一对应的情况），因此，英语儿童在阅读能力的发展上落后于欧洲其他语言儿童，这就不足为奇。

为了证实不同语言使用者在阅读能力发展上的差异主要是与语言本身的正字法相关，而不是与其他因素（如阅读中的一些特殊单词）相关，我们有必要进行对照实验研究。Frith、Wimmer和Landed（1998）开展了一项对比英语和德语的实验研究。在实验中，他们研究了7岁、8岁、9岁的讲英语及德语的儿童的非字阅读能力。选取英语和德语进行对比研究是因为这两种语言具有类似的正字法和语音系统。比如，这两种语言中“ball”、“park”、“hard”这些单词都是一样的，其区别主要体现在字母与发音的对应关系上：在德语中，

“ball”、“park”、“hard”这三个词中字母“a”的发音是相同的；而在英语中，这三个词中“a”的发音却各不相同。如果说语言本身的正字法一致性会影响该语言儿童的形音再编码能力，那么真字阅读能力相当的英语和德语儿童，前者在非字阅读中的表现就应该比后者差。

为了证实以上假设，Frith 及其同事（1998）用一组相同的非字（如 grall）来测试英语和德语儿童。他们发现德语儿童在接受阅读教育仅一年的情况下就能对非字阅读应付自如，而英语儿童的表现就要差很多。英语小孩要想在非字阅读上游刃有余，他们起码得接受三年的阅读教育。在拼读“grall”这个非字单词时，7 岁英语儿童的错误率高达 55%，而 7 岁德语儿童的错误率仅为 15%。随着年龄的增长，两组儿童在非字阅读中的表现都会越来越好，但是等他们长到 9 岁时，英语儿童的表现还是远落后于德语儿童。即使选取那些在真字阅读（如 ball）中准确率高达 100% 的英语及德语儿童作为非字阅读的被试对象，研究人员也同样发现英语儿童的表现远远落后于德语儿童：德语儿童在非字阅读（如在真字 ball 基础上设计的非字 grall）中的错误率为 8%，而英语儿童的错误率高达 22%（WirrlLmer & Goswami，1994；Wimmer & Hummer，1990）。

有些人对此研究结果提出质疑，他们认为英语儿童和德语儿童在阅读发展上的差异有可能与文化及社会因素有关，因为文化和社会因素本身也会影响儿童的阅读习得。为此，有关研究人员设计了一项实验，对比研究了共同生活在威尔士的威尔士语儿童和英语儿童的阅读发展情况。威尔士语是一种正字法高度一致的语言。在威尔士，同一个学区往往既有用威尔士语教学的学校，也有用英语教学的学校，在这些学校就读的儿童来自相同的属区，学习相同的课程（Hanley，Masterson，Spencer，& Evans，2004；Spencer & Hanley，2003；Ellis & Hooper，2001），唯一的区别在于学校所用的教学语言（值得注意的是，威尔士语和英语在音素复杂程度上是比较类似的）。Hanley 及其同事对一组居住于同一地区的 5 岁的威尔士语儿童和英语儿童进行了跟踪研究。当这些被试儿童长到 11 岁时，Hanley 及其同事发现他们在母语单字阅读及非字阅读中的表现相当。但在此之前所有的测试中，英语儿童的表现却较威尔士语儿童要差，这表明英语儿童在阅读习得方面发展得较慢。此外，英语儿童在音位意识的习得上也要慢于威尔士语儿童。

很明显，英语儿童的形音再编码能力发展得比较慢，这在很大程度上归因于英语正字法的不一致性。这种不一致性在小的语音单位（如音素）上体现的比较明显，而在大的语音单位（如音节尾）上就没那么明显了（Treiman，

Mullermix, Bijeljac-Babic, & Richmond-Welty, 1995)。Treiman 及其同事(1995)分析了英语单音节词(包括 CVC, C-VC 及 CV-C)中字母及其发音的对应情况。他们发现相同的元音字母在英语单词中发音一致的概率大约为50%。比如说，儿童在“cat”(或者类似单词)中遇到元音字母“a”，那么在下一个单词中他们发现与上一个单词同样音的概率是51%。如果他们能注意到整个韵尾拼写-发音的对应关系时，那么这种一致性的概率会高达77%。大多数音节尾字母如 cat、hat、mat，它们的音节尾发音也是相同的。当然也有例外情况，如 ball 和 shall。在 C-VC 音节结构中，如果 VC 部分字母构成相同，那么它们发音相同的平均概率为77%；而在 C-V-C 音节结构中，如果 V 部分字母相同，那么它们发音相同的概率为51%；在 CV 音节结构中，如果 CV 部分字母相同，那么它们发音相同的概率为52%。

以上关于正字法一致性的分析表明，英语儿童想更好地发展其阅读能力，就不能局限在一个粒度上，而是要在多个粒度上寻求发展；也就是说，不仅要从大的语音单位(如尾韵)着手，还要从小的语音单位(音素)入手去发展其形音再编码能力。英语儿童不仅需要发展其形-音再编码策略，还需要发展其尾韵“类比策略”，以有利于在音节尾这个大单元上形成拼写-声音的一致性。儿童在学习英语策略中确实要使用尾韵类比策略(这可以使得在拼写形式相似的单词如 break 和 peak 之间建立联系)，大量的试验方法都可以验证这一策略的应用，包括提示字的类比(Goswami, 1986, 1988)、假同音字阅读(Goswami et al., 2001)，以及对大小单元的非字的比较(Goswami et al., 2003)。Brown 和 Deavers (1999)认为，英语儿童在阅读学习过程中会采取灵活的粒度策略。值得一提的是，使用粒度较大语言的儿童，他们需要记住的正字法模式相对就要多。比如，为了能够顺利地将3 000个常用英语单音节词解码成音节头和音节尾，英语儿童需要记住大概600个不同的拼写形式和400个音节尾的发音。此外，除了尾韵类比策略和形音再编码技能，英语儿童还要发展其全字记忆能力，因为英语中某些单词的拼写比较独特，如“choir”、“people”，这就只能依靠“看与说”的方法进行全词识记。

最后，我们还得提一下视觉技能在语标拼写语言阅读中的作用。汉语和日语的文字往往都是视觉区分明显的符号，这些符号都是由一些基本的笔画构成(如横与竖)。汉字在外观上比较复杂，因此要求细致的视觉分析和记忆。让人感到惊讶的是，汉语学习者在汉字视觉处理上表现出来的个体差异往往只出现在阅读学习的第一年中(Siok & Fletcher, 2001)。因此，真正能预测个体阅读发展水平的是其语音意识，而不是视觉处理技能，很多实验都证明了这一

点。视觉处理能力较好的人，可以回忆出不久前看过的抽象图样，可以辨别不同的视觉形象，可以从三个抽象空间图样中挑出一个比较奇怪的图样，但这些能力与汉语阅读的习得并没有明显的关系（Ho，1997；Ho & Bryant，1997a；Huang & Hanley，1994，1997）。

不同语言的儿童的发展性阅读障碍

发展性阅读障碍的表现（而非发病率）呈现出不同语言间的差异。在目前研究的所有语言中，发现所有发展性阅读障碍儿童都伴有语音意识缺陷：他们在单词辨音和数音素等实验任务中的表现较差，常伴有短时（语音）记忆困难，并且在定时条件下说出常用词（如说出颜色词，也叫快速命名或 RAN）的速度也明显落后于正常儿童。我们可以通过测试儿童对音节、音节头－音节尾和音素的掌握情况来判断他们是否存在语音意识缺陷，这些测试手段与心理语言学粒度模型一样，都能预示被试对象的语音意识水平。在正字法一致性较低的语言（如英语）中，我们可以根据被试者完成语音意识任务的准确率来诊断其是否伴有发展性阅读障碍；而在正字法一致性较高的语言中，我们常常是根据被试者完成任务的速度来判断其是否伴有发展性阅读障碍。使用正字法一致性较高语言的阅读障碍儿童，可以借助拼读规则顺利地完成语音意识任务（他们根据单词的拼写方法就可以数出这个单词有几个音素，因为字形和音素是一一对应的），但是他们在完成该实验任务时的速度却非常慢。

关于发展性阅读障碍的诊断，我们需要参照经济合作与发展组织（OECD）关于发展性阅读障碍的定义，即发展性阅读障碍是一种典型的阅读和拼读困难，它与低智商、较差的教育机会以及知觉或神经功能损伤没有直接的联系。在正字法一致的语言中，阅读障碍常表现为解码和拼读困难。意大利语、西班牙语及德语阅读障碍儿童能够准确地进行真字与非字再编码，但与正常儿童相比，他们完成同样任务所需要的时间要长得多。此外，由于他们短时记忆（语音记忆）能力较差，当他们逐个解码完句子里的单词后，很可能忘记了句子的开头，因此也无法从整体上把握句子的意思。然而，在这些正字法一致的语言中，发展性阅读障碍主要表现为不可预期的拼写困难。因为在这些语言中，很多音节的发音相同，但是发音相同的音节，其拼写却有很大的不同（如同一发音可能有不同的拼写形式）。因此，我们只能用拼写而不是发音来揭示儿童的阅读困难。

相反，在那些正字法不一致的语言中的发展性阅读障碍儿童，阅读错误表

现得很明显。对语音不敏感的儿童很难掌握形音再编码技能，因为在这些语言中，同样的“形”往往有几种不同的发音。此外，这些语言的儿童也很难借助拼写知识来提高他们的语音表征能力，他们不能用拼写信息来协助完成语音任务。比如说，“pitch”和“rich”这两个单词具有相同数目的音素，但是从它们的拼写上我们是看不出这一点的（Ehri & Wilce，1980）。因此，发展性阅读障碍儿童在完成语音意识实验任务时，速度较慢，准确率较低。使用非字母语言的发展性阅读障碍儿童在学习文字和字音时也会遇到类似的困难。由于语音敏感性较低，他们很难成功地建立字音间的对应关系，即便是在全字层面上。研究发现，汉语发展性阅读障碍儿童也像英语阅读障碍儿童一样，常伴有语音处理能力缺陷。但其阅读障碍主要体现在拼写方面，这和使用正字法一致性较高语言的儿童相似。汉语发展性阅读障碍儿童能够准确地将汉字再编码成语音，但是却很难根据语音挑出与之对应的汉字。

在运用心理语言粒度结构模型研究各语言中的阅读障碍之前，我们有必要提一下的是：选取对照被试组必须严格匹配。事实上，阅读障碍儿童在认知能力上存在较大的个体差异，因此我们在开展实验研究时，需要注意所选取的被试儿童在认知水平上要尽量趋向一致。由于阅读障碍儿童的语音能力会受其阅读经验的影响，因此我们应当选取与该组阅读障碍儿童阅读经验相当而年纪较小的儿童作为对照组（又叫 RL 对照组）。此外，还有实足年龄相匹配的对照组（即 CA 对照组）。阅读障碍儿童在实验任务中的表现肯定要落后于同龄的正常儿童。但是，如果阅读障碍儿童在语音或阅读技能上落后于有相同阅读经验但年龄较小的儿童时，那么阅读障碍儿童身上肯定存在一些缺陷，并且这些缺陷不是简单的阅读经验缺乏造成的。对未开始阅读学习的儿童进行实验时，我们只能选用 CA 对照组，因为此时 RL 对照组无法建立。在研究发展性阅读障碍成年患者的实验中，我们也只能选用 CA 对照组，如果存在与发展性阅读障碍成年患者具有相似阅读困难的成年阅读者的话（如阅读能力相对较差的），这些成年阅读者往往都伴有认知缺陷且智商不匹配。

阅读障碍中语音意识的发展轨迹

通过对各种语言的儿童进行严格的实验研究，我们发现阅读障碍儿童常伴有语音意识缺陷。在一些实验中，研究人员通过对比英语阅读障碍儿童和 RL 对照组儿童的表现，认为阅读障碍儿童在音节、音节头 - 音节尾，甚至是音素上都普遍存在意识缺陷（Bowey，Cain，& Ryan，1992；Bradley & Bryant，

1978；Bruck，1992；Swan & Goswami，1997）。Bradley 和 Bryant（1978）研究发现，10 岁英语阅读障碍儿童在单词辨音实验任务中的表现远远落后于 CA 对照组儿童和 7 岁 RL 对照组儿童。Bowey 及其同事（1992）对一组 9 岁澳大利亚阅读障碍儿童进行了一项音素辨别实验，也得到了类似的研究发现：阅读障碍儿童在识别音素任务中的表现远较 CA 对照组及 RL 对照组儿童差。事实上，在一些正字法非一致的语言（如英语）中，阅读障碍儿童及成人的音素意识比正常人要差（Bruck，1992）。Bruck（1992）对 8—15 岁的阅读障碍儿童、RL 对照组及 CA 对照组儿童做了一项实验，她要求被试儿童数含有 2—4 个音素的非字（如 tisk 和 leem）中具体的音素个数，阅读障碍儿童的准确率为 47%，RL 对照组的准确率为 72%，CA 对照组的准确率为 77%。接着 Bruck 又将该实验用于测试阅读障碍成人和正常的三年级阅读学习者，结果发现三年级阅读学习者在数音素实验和删除音素实验中的表现都远好于阅读障碍成人。由此可见，使用正字法不一致语言的阅读障碍患者，其音素意识明显存在缺陷。

而在正字法一致的语言中，这种音素意识缺陷只出现在阅读初学者身上。Porpodas（1999）对一组伴有读写困难的一年级希腊语儿童进行研究后发现，阅读障碍儿童在音素意识上的发展远落后于正常对照组儿童：在音素划分实验任务中，阅读障碍儿童的准确率为 88%，CA 对照组的准确率为 100%；在删除音素的实验任务中，阅读障碍儿童的准确率为 78%，而 CA 对照组儿童的准确率为 98%（因为被试儿童都是阅读初学者，所以不存在 RL 对照组）。这组伴有读写困难的一年级儿童是从 564 名儿童中选出来的，他们在单词拼写的准确率上低于对照组至少两个标准差，在解码时间上与对照组相差至少一个标准差。

Wimmer（1993）对一组 10 岁德语阅读障碍儿童进行了一项音素替换实验。在实验中，被试儿童要用一个音素去替代另一个音素（如在“Mama ist krank”中，用 i 去代替 a，从而得到“Mimi ist krink”）。Wimmer 发现阅读障碍儿童在实验中的准确率为 86%，年纪稍小的 RL 对照组儿童在实验中的准确率为 86%。而 CA 对照组儿童的准确率高达 95%，与前两组儿童有较大差别。但有一点要注意，阅读障碍儿童在实验之前已经接受了长达四年的阅读训练。Wimmer（1996）之后又对一组一年级德语儿童（之后被确诊为阅读障碍患者）进行实验研究，观察他们在音素意识实验任务中的表现，结果发现该组儿童与 CA 对照组儿童的表现有很大差别：该组儿童在实验任务中的平均准确率为 22%，而 CA 对照组儿童的平均准确率为 69%。Wimmer 认为德语阅读障

碍儿童与那些年纪较大的英语阅读障碍儿童一样，也存在音素划分困难，但是这种现象仅存在于阅读初学者身上，我们在希腊语阅读障碍儿童身上也得到了类似发现。

尽管目前关于阅读困难易感儿童的纵向研究开展得较少，但这方面的研究为我们更好地认识儿童语音技能的发展提供了宝贵资料。研究表明，使用一致正字法语言的阅读障碍儿童在尾韵和音节上存在语音意识缺陷。Schneider、Roth 和 Ennemoser（2000）对 208 个还在幼儿园就读的德语阅读障碍易感儿童进行了研究。研究发现，这些易感儿童在尾韵生成、尾韵匹配和音节划分实验任务中的表现远远落后于对照组儿童。和易感儿童一样，对照组儿童也在上幼儿园，接受相同的教育，但是他们被认为不存在以后成为阅读困难的危险因素。荷兰研究人员做了一项纵向研究后也得到类似的发现。那些之后被确诊为阅读障碍病例的儿童，早在幼儿时期就表现出较差的尾韵意识（de Jong & vander Leii，2003）。而在对那些未接受阅读教育的有英语阅读障碍危险因素的儿童进行纵向研究后发现，这些儿童的音节意识、音节头－音节尾意识都比对照组儿童要差（Carroll & Snowling，2003）。

目前关于非字母语言阅读障碍儿童的研究不是很多，但是现有的研究数据表明这些语言中的阅读障碍儿童在音节、尾韵和音素上也存在语音意识缺陷。Ho、Law 和 Ng（1998）研究发现 8—9 岁的汉语阅读障碍儿童在音韵意识和语音记忆上的发展要远远落后于 CA 对照组和 RL 对照组儿童。Kobayashi、Kato、Haynes、Macaruso 和 Hook（2003）研究发现，日语阅读障碍儿童和其他语言的阅读障碍儿童一样，在音节删除、音节颠倒、非字重复和快速命名等实验任务中的表现较差。在一项研究韩语阅读障碍儿童的实验中，研究人员发现 11 岁的阅读障碍儿童在单词辨音任务中的准确率仅为 37%，他们容易出错的地方是第一个音节中的第二个音素（如 mo－ki，bo－ki，ko－ki，sa－ki）；而 CA 对照组儿童的准确率高达 83%（Kim & Davis，2004）。由此可知，就目前所研究的语言来看，所有这些语言中的阅读障碍儿童在各个语言层面（包括音素、音节、音韵等）上都表现出语音意识缺陷，他们很难操控这些语音单元。使用一致正字法字母语言的阅读障碍儿童，在处理语音表征任务时其准确率较高；但是，他们的语音处理速度却比正常儿童要慢很多，这表明他们也存在语音意识缺陷。

阅读障碍中阅读能力的习得

上文我们曾提过，形音再编码能力的发展和音素意识的发展是同步的，因此我们很容易理解阅读障碍儿童的形音再编码能力会落后于正常儿童，这确实是事实。形音再编码能力的发展存在语言间差异。语音再编码能力缺陷是发展性阅读障碍患者的一个主要特征，我们常用非字阅读来测试儿童的语音再编码能力。使用一致正字法语言（如希腊语、德语和西班牙语）的阅读障碍儿童，他们在非字阅读任务中的准确率很高。问题在于，他们虽然能够很好地将非字编码成语音，但完成任务的时间却比正常对照组儿童要长得多，这说明他们在阅读能力上存在缺陷。

在一致正字法语言的非字阅读中，年纪较小的阅读障碍儿童表现尤差。对那些刚开始阅读学习的阅读障碍儿童进行实验研究后，我们发现这些小孩在完成实验任务的准确率及速度上都比对照组儿童要差。Wimmer（1996）对一组幼儿园中的德语小孩进行非字阅读测试，要求他们读出 Mana（Mama）、Aufo（Auto）等简单非字，结果发现，那些后来患上阅读障碍的 12 个儿童中有 7 个在该测试中的准确率低于 60%；而那些后来没患上阅读障碍的儿童，他们的平均准确率高达 96%。三年之后，当这些阅读障碍儿童长到 10 岁时，Wimmer 将他们与年纪稍小的 RL 对照组儿童（他们能阅读同样数目的真字）进行比较，发现两组儿童在非字阅读任务中的表现相当（Wimmer，1993）。就准确率而言，阅读障碍儿童与 RL 对照组儿童旗鼓相当，都能准确地将非字再编码成语音；但阅读障碍儿童完成任务的速度却比 RL 对照组儿童慢得多，所花费时间是对照组儿童的两倍。Porpodas（1999）对希腊语儿童的相关研究，以及 Lopez 和 Jiminez Gonzalez（2000）对西班牙语儿童的相关研究，都得到了类似的研究结果。

而对英语阅读障碍儿童进行研究后，我们却得到了不一样的发现：英语阅读障碍儿童的非字阅读障碍是持续性的。有关研究指出，英语阅读障碍儿童在非字阅读中的错误率非常高，大概在 40%—60%（Rack，Snowling，& Olson，1992）。大多数的研究证明，英语阅读障碍儿童在非字阅读中的表现总是落后于 RL 对照组儿童。Landerl、Wimmer 和 Frith（1997）对一组 12 岁英语阅读障碍儿童和另一组 8 岁 RL 对照组儿童进行了非字阅读测试，要求被试儿童阅读一个音节、两个音节或三个音节长度的非字。一个音节和两个音节的非字都是通过改变真字中的音节头而得到，如 ball - grall，butter - sutter；而三个音节的

非字往往都是用音节替代的方法得到，如 semater 和 chacustre，后者对被试儿童形音再编码能力的要求更高。总的来说，阅读障碍儿童在实验任务中的表现明显落后于 RL 对照组儿童，前者的准确率为 48%，后者的准确率为 65%。在三音节非字阅读中，阅读障碍儿童的准确率仅为 30%。

在非字母语言中，此类研究开展得比较少。Kim 和 Davis（2004）研究发现，韩语阅读障碍儿童在非字阅读实验测试中的准确率为 72%，而 CA 对照组儿童的准确率为 100%。Breznitz（1997）对希伯来语儿童进行了实验研究，发现三年级阅读障碍儿童在非字阅读中的表现不如 RL 对照组儿童（一年级），但是两组儿童在真字识别和阅读理解中的表现相当。在非字母语言中，语音意识缺陷主要体现在书写上。因为在大多数非字母语言中，同一个拼写方式可能对应几个不同的发音，日本汉字中的多音字现象就更明显（日本儿童也要学习差不多 1000 个汉字）；此外，同样的发音可能对应多种不同的书写方式，发音相同的日本汉字可能达到 8 个之多。而在一些正字法明确的字母语言（如德语和希腊语）中，阅读障碍儿童在形音再编码上的准确性虽高，但速度却极其缓慢，因此这些儿童永远也成不了文思泉涌的作家。

生物趋同性：发展性阅读障碍的脑基础

通过以上多种语言分析研究，我们认为各种语言中的发展性阅读障碍都有一个共同的神经诱因。各种语言中的发展性阅读障碍儿童都存在语音意识缺陷：他们在测评音节、尾韵和音素意识的语音实验任务中表现较差；在测评语音记忆能力的实验任务中表现欠佳；此外，他们在快速命名实验中的表现也不尽如人意。阅读障碍儿童的语音意识缺陷主要体现在以上三个主要方面。这些分析从神经水平上预测了无论是英语、法语、德语还是汉语阅读障碍儿童，都在脑活动水平上存在着相似的缺陷。阅读障碍儿童的核心缺陷在于其语音意识，而脑中负责语音表征的区域是一样的，不管对英语还是汉语来说。

Thrkeltaub 及其同事通过研究发现儿童脑中有三个独立的神经区域参与了语音加工，每个神经区域负责一类语音加工（Turkeltaub，Gareau，Flowers，Zeffiro，& Eden，2003）。这三个区域分别是负责语音工作记忆的左顶内沟（这与成人相同），负责语音意识的左颞上回后部（同样是幼儿阅读发展开始阶段的主要脑区），负责快速阅读命名的差异性双侧网络（包括右颞上回后部、右颞中回、左额下回腹侧）。当然，在作出明确结论之前我们还需对其他语言儿童的阅读发展情况进行研究。但从目前开展的发展性阅读障碍成年患者

研究中，我们还是可以得出以下结论：成年阅读障碍患者左侧颞顶皮质及左侧枕颞皮质活性水平较低（Eden et al.，2004；Paulesu et al.，2001）。在此研究发现基础上，Paulesu 等研究者提出，尽管发展性阅读障碍的行为表现存在语言间差异（与语言本身正字法的一致性有关），但是它却有一个共同的神经网络基础。

目前，关于读写能力是否存在一个共同的生物学基础（即神经网络基础）还存在争议，有学者认为读写能力的习得受到多种文化因素的影响，而不单单是脑进化的结果。在最近的一次实验中，研究人员对 8 名汉语发展性阅读障碍儿童进行了 fMRI 研究，神经影像数据显示：被试儿童的脑中，负责视觉空间分析的脑区活性水平较高，而负责语音分析的脑区活性水平却未见明显变化（Siok，Perfetti，Jin，& Tan，2004）；该批被试儿童的左侧额中回（参与视觉空间分析）激活较低，而左侧颞顶区域的激活未见明显降低。

显然，要想学好一种文字型语言（如汉语），精确的视觉空间分析是不可或缺的。但是，如果说视觉空间记忆能力与汉语阅读能力的习得不存在直接必然的联系（见上文），那么我们又怎么能说视觉空间分析缺陷会造成汉语阅读习得困难呢？视觉空间分析能力低下可能只是这些阅读能力受损儿童的伴随症状，而不是造成这些儿童阅读能力低下的原因。事实上，Siok 及其同事（2004）所研究的这 8 名汉语阅读障碍儿童都伴有语音意识缺陷，他们在辨别同音异义字的实验任务中的行为学表现更差。在实验中，他们首先要默读两个字，然后判断这两个字的发音是否相同。阅读障碍儿童对同音异义字的辨别能力明显差于对照组儿童，并且在判断所读文字是否是同音异义字时花费时间要长得多。目前尚没有对阅读障碍儿童及 RL 参照组儿童展开对比研究。我们在实验中得到的非典型性成像数据（即负责视觉空间及言语信息表征和记忆的左侧额中回激活减弱）可以反应儿童阅读水平的特征。离开纵向研究和对阅读障碍儿童及 RL 参照组儿童间的对比研究，我们无法断言阅读障碍在神经层面上是否存在一个共同的生物学基础。

结论

通过对世界上各语言中的发展性阅读障碍进行研究，我们发现儿童的语音意识与他们的阅读及拼读能力习得存在重要的因果关系。语音意识的形成和发展是有共性的，人们首先是对大的语音单位（如音节、音节头、音节尾）有意识，然后才是小的语音单位（如音素）。除了语音意识发展上的共性，不同

语言在语音结构和正字法一致性上都存在差异，因此各语言中的阅读习得情况及阅读障碍的行为表现也会呈现语言间差异。通过在不同粒度水平对比研究语言中的语音结构和正字法一致性，我们可以预测这些差异性。

上文我们提到，读写能力在神经层面上可能存在一个共同的神经生物学基础。这一发现让我们认识到各语言中的阅读应该采用类似的教学方法：首先直接传授每个字的发音，接着让学习者通过反复解码操练，熟悉形音之间的对应关系。同样，我们对阅读障碍儿童进行治疗时，也要采用类似的方法：首先是发展他们的语音能力，接着帮助他们建立音形间的对应关系。由于成年阅读患者的脑中负责阅读关键的区域激活较低，他们即使接受了教育治疗，其阅读过程也不可能像正常人那样顺畅，这种情况甚至会发生在那些使用一致正字法语言的阅读障碍儿童身上。因此，为了能设计出一套有效的教育治疗方法，我们还必须对读写能力发展过程中的神经认知发展轨迹进行系统的语言间对比研究。

参考文献

Bishop D. V. M. (1997). Cognitive neuropsychology and developmental disorders: Uncomfortable bedfellows. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 50A, 899 – 923.

Bowey, J. A., Cain, M. T., & Ryan, S. M. (1992). A reading-level design study of phonological skills underlying fourth grade children's word reading diffculties. *Child Development*, 63, 999 – 1011.

Bradley, L., & Bryant, P. E. (1987). Difficulties in auditory organization as a possible cause of reading backwardness. *Nature*, 271, 746 – 747.

Bradley, L., & Bryant, P. E. (1983). Categorising sounds and learning to read: A causal connection. *Nature*, 310, 419 – 424.

Breznitz, Z. (1997). Enhancing the reading of dyslexic children by reading acceleration and auditory masking. *Journal of Educational Psychology*, 89 (1), 103 – 113.

Brown, G. D. A., & Deavers, R. P. (1999). Units of analysis in nonword reading: Evidence from children and adults. *Journal of Experimental Child Psychology*, 73, 208 – 242.

Bruck, M. (1992). Persistence of dyslexics' phonological awareness deficits. *Developmental Psychology*, 28, 874 – 886.

Bryant, P., Bradley, L., Maclean, M., & Crosland, J. (1989). Nursery rhymes, phonological skills and reading. *Journal of Child Language*, 16, 407 –428.

Carroll, J. M., & Snowling, M. J. (2003). Language and phonological skills in children at high risk of reading difficulties. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 631 –640.

Chaney, C. (1992). Language development, metalinguistic skills, and print awareness in 3-year-old children. *Journal of Applied Psycholinguistics*, 13, 485 –514.

Cossu, G., Shankweiler, D., Liberman, I. Y., Katz, L., & Tola, G. (1988). Awareness of phonological segments and reading ability in Italian children. *Applied Psycholinguistics*, 9, 1 –16.

De Cara, B., & Goswami, U. (2002). Similarity relations among spoken words: The special status of rimes in English. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers*, 34 (3), 416 –423.

Defior, S., Martos, S., & Cary, L. (2002). Differences in reading acquisition development in two shallow orthographies: Portuguese and Spanish. *Applied Psycholinguistics*, 23, 135 –148.

de Jong, P. F., & van der Leij, A. (2003). Developmental changes in the manifestation of a phonological deficit in dyslexic children learning to read a regular orthography. *Journal of Educational Psychology*, 95, 22 –40.

Demont, E., & Gombert, J. E. (1996). Phonological awareness as a predictor of recoding skills and syntactic awareness as a predictor of comprehension skills. *British Journal of Educational Psychology*, 66, 315 –332.

Durgunoglu, A. Y., & Oney, B. (1999). A cross-linguistic comparison of phonological awareness and word recognition. *Reading and Writing*, 11, 281 –299.

Eden, G. F., Jones, K. M., Cappell, K., Gareau, L., Wood, F. B., Zeffiro, T. A., et al. (2004). Neural changes following remediation in adult developmental dyslexia. *Neuron*, 44, 411 –422.

Ehri, L. C., & Wilce, L. S. (1980). The influence of orthography on readers' conceptualisation of the phonemic structure of words. *Applied Psycholinguistics*, 1, 371 –385.

Elbro, C. , & Pallesen, B. R. (2002). The quality of phonological representations: A causal link? In L. Verhoeven, C. Elbro, & P. Reitsma (Eds.), *Precursors of functional literacy* (Vol. 11, pp. 17 - 32). Amsterdam: Benjamins.

Ellis, N. C. , & Hooper, A. M. (2001). Why learning to read is easier in Welsh than in English: Orthographic transparency effects evinced with frequency-matched tests. *Applied Psycholinguistics*, 22, 571 - 599.

Fisher, S. E. , & DeFries, J. C. (2002). Developmental dyslexia: Genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Reviews: Neuroscience*, 3, 767 - 780.

Frith, U. , Wimmer, H. , & Landerl, K. (1998). Differences in phonological recoding in German-and-English-speaking children. *Scientific Studies of Reading*, 2, 31 - 54.

Goswami, U. (1986). Children's use of analogy in learning to read : A developmental study. *Journal of Experimental Child Psychology*, 42, 73 - 83.

Goswami, U. (1988). Orthographic analogies and reading development. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 40A, 239 - 268.

Goswami, U. (2003). Why theories about developmental dyslexia require developmental designs. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 534 - 540.

Goswami, U. , & Bryant, P. E. (1990). *Phonological skills and learning to read.* Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Goswami, U. , Ziegler, J. , Dalton, L. , & Schneider, W. (2001). Pseudohomophone effects and phonological recoding procedures in reading development in English and German. *Journal of Memory and Language*, 45, 648 - 664.

Goswami, U. , Ziegler, J. , Dalton, L. , & Schneider, W. (2003). Nonword reading across orthographies: How flexible is the choice of reading units? *Journal of Applied Psycholinguistics*, 24, 235 - 247.

Hanley, J. R. , Masterson, J. , Spencer, L. H. , & Evans, D. (2004). How long do the advantages of learning a transparent orthography last? An investigation of the reading skills and incidence of dyslexia in Welsh children at 10 years of age. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 57 (8), 1393 - 1410.

Harris, M. , & Giannoulis, V. (1999). Learning to read and spell in Greek: The importance of letter knowledge and morphological awareness. In M. Harris & G. Hatano (Eds.), *Learning to read and write: A cross-linguistic perspective* (pp.

51 - 70). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Ho, C. S. -H., (1997). The importance of phonological awareness and verbal shortterm memory to children's success in learning to read Chinese. *Psychologia*, 40 (4), 211 - 219.

Ho, C. S. -H., & Bryant, P. (1997a). Development of phonological awareness of Chinese children in Hong Kong. *Journal of Psycholinguistic Research*, 26, 109 - 126.

Ho, C. S. -H., & Bryant, P. (1997b). Phonological skills are important in learning to read in Chinese. *Developmental Psychology*, 33, 946 - 951.

Ho, C. S. -H., Law, T. P. -S., & Ng, P. M. (1998). The phonological deficit hypothesis in Chinese developmental dyslexia. *Reading and Writing*, 32, 276 - 289.

Hoien, T., Lundberg, L., Stanovich, K. E., & Bjaalid, I. K. (1995). Components of phonological awareness. *Reading and Writing*, 7, 171 - 188.

Huang, H. S., & Hanley, J. R. (1994). Phonological awareness and visual skills in learning to read Chinese and English. *Cognition*, 54, 73 - 98.

Huang, H. S., & Hanley, J. R. (1997). A longitudinal study of phonological awareness, visual skills, and Chinese reading acquisition among first-graders in Taiwan. *International Journal of Behavioral Development*, 20, 249 - 268.

Karmiloff-Smith, A. (1998). Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 389 - 398.

Kim, J., & Davis, C. (2004). Characteristics of poor readers of Korean Hangul: Auditory, visual and phonological processing. *Reading and Writing*, 17 (1 - 2), 153 - 185.

Kobayashi M., Kato J., Haynes, C. W., Macaruso, P., & Hook, P. (2003). Cognitive linguistic factors in Japanese children's reading. *Japanese Journal of Learning Disabilities*, 12, 240 - 247.

Landerl, K., Wimmer, H., & Frith, U. (1997). The impact of orthographic consistency on dyslexia: A German-English comparison. *Cognition*, 36, 315 - 334.

Liberman, I. Y., Shankweiler, D., Fischer, F. W., & Carter, B. (1974). Explicit syllable and phoneme segmentation in the young child. *Journal of Experimental Child Psychology*, 18, 201 - 212.

López, M. R., & González, J. E. J. (2000). IQ vs phonological recoding skill in explaining differences between poor readers and normal readers in word recognition: Evidence from a naming task. *Reading and Writing*, 12, 129 – 142.

Lundberg, I., Olofsson A., & Wall, S. (1980). Reading and spelling skills in the first school years predicted from phonemic awareness skills in kindergarten. *Scandinavian Journal of Psychology*, 21, 159 – 173.

Makita, M. (1968). The rarity of reading disability in Japanese children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 38, 599 – 614.

Morais, J., Cary, L., Alegria, J., & Bertelson, P. (1979). Does awareness of speech as a sequence of phones arise spontaneously? *Cognition*, 7, 323 – 331.

Paulesu, E. (2001). Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science*, 291, 2163 – 2167.

Perfetti, C. A., Beck, I., Bell, L., & Hughes, C. (1987). Phonemic knowledge and learning to read are reciprocal: A longitudinak study of first grade children. *Merrill-Palmer Quarterly*, 33, 283 – 319.

Porpodas, C. D. (1999). Patterns of phonological and memory processing in beginning readers and spellers of Greek. *Journal of Learning Disabilities*, 32, 406 – 416.

Rack, J. P., Snowling, M. J., & Olson, R. (1992). The nonword reading deficit in developmental dyslexia: A review. *Reading Research Quarterly*, 27, 29 – 53.

Read, C. (1986). *Children's creative spelling*. London: Routledge.

Schneider W., Roth E., & Ennemoser M. (2000). Taining phonological skills and letter knowledge in children at risk for dyslexia: A comparison of three kindergarten intervention programs. *Journal of Educational Psychology*, 92, 284 – 295.

Seymour, P. H., Aro, M., & Erskine, J. M. (2003). Foundation literacy acqusition in European orthographies. *British Journal of Psychology*, 94, 143 – 174.

Siok, W. T., & Fletcher, P. (2001). The role of phonological awareness and visualorthographic skills in Chinese reading acquisition. *Developmental Psychology*, 37, 886 – 899.

Siok, W. T., Perfetti, C. A., Jin, Z., & Tan, L. H. (2004). Biological abnormality of impaired reading is constrained by culture. *Nature*, 431, 71 – 76.

Spencer, L. H., & Hanley, J. R. (2003). Effects of orthographic transparency on reading and phoneme awareness in children learning to read in Wales. *British Journal of Psychology*, 94 (1), 1 – 28.

Swan, D., & Goswami, U. (1997). Phonological awareness deficits in development dyslexia and the phonological representations hypothesis. *Journal of Experimental Child Psychology*, 66, 18 – 41.

Treiman, R., Mullennix, J., Bijeljac-Babic, R., & Richmond-Welty, E. D. (1995). The special role of rimes in the description, use, and acquisition of English orthography. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124, 107 – 136.

Tunmer, W. E., & Nesdale, A. R. (1985). Phonemic segmentation skill and beginning reading. *Journal of Educational Psychology*, 77, 417 – 527.

Turkeltaub, P. E., Gareau, L., Flowers, D. L., Zeffiro, T. A., & Eden, G. F. (2003). Development of neural mechanisms for reading. *Nature Neuroscience*, 6, 767 – 773.

Ventura, P., Morais, J., Pattamadilok, C., & Kolinsky, R. (2004). The locus of the orthographic consistency effect in auditory word recognition. *Language and Cognitive Processes*, 19 (1), 57 – 95.

Wimmer, H. (1993). Characteristics of developmental dyslexia in a regular writing system. *Applied Psycholinguistics*, 14, 1 – 33.

Wimmer, H. (1996). The nonword reading deficit in developmental dyslexia: Evidence from children leaning to read German. *Journal of Experimental Child Psychology*, 61, 80 – 90.

Wimmer, H., & Goswami, U. (1994). The influence of orthographic consistency on reading development: Word recognition in English and German children. *Cognition*, 51 (1), 91 – 103.

Wimmer, H., & Hummer, P. (1990). How German speaking first graders read and spell: Doubts on the importance of the logographic stage. *Applied Psycholinguistics*, 11, 349 – 368.

Wimmer, H., Landerl, K., Linortner, R., & Hummer, P. (1991). The relationship of phonemic awareness to reading acquisition: More consequence than

precondition but still important. *Cognition*, 40, 219 – 249.

Ziegler, J. C. , & Goswami, U. (2005). Reading acquisition, developmental dyslexia and skilled reading across languages: a psycholinguistic grain size theory. *Psychological Bulletin*, 131 (1), 3 – 29.

Ziegler, J. C. , Jacobs, A. M. , & Stone, G. O. (1996). Statistical analysis of the bidirectional inconsistency of spelling and sound in French. *Behavior Research Methods*, *Instruments* , *and Computers*, 28, 504 – 515.

Ziegler, J. C. , Stone, G. O. , & Jacobs, A. M. (1997). What's the pronunciation for OUGH and the spelling for /u/? A database for computing feedforward and feedback inconsistency in English. *Behavior Research Methods*, *Instruments*, *and Computers*, 29, 600 – 618.

第七章

发展性言语及口面部失用症的神经认知机制

Frederique Liegeois
Angela Morgan
Faraneh Vargha-Khadem

我们对形成言语交流的神经机制知之甚少。人在言语过程中说出的每个字都包括了以下四个操作水平：（1）选择语义正确、符合句法的词；（2）检索该词的语音或者发音结构；（3）在具体语境中将该词分为各个音节；（4）准备并作出发音动作（Levelt，1999）。在错误率很低的情况下，上述复杂的过程每秒钟能处理2—3个词并最终形成流利清晰的言语。人的言语具有自发性和准确性，即便是幼童也是如此，这使人们推测人类所具备的这种独一无二的能力应该有其强大的神经遗传基础（Chomsky，1959；Lenneberg，1964）。为了证实这种推测，人们在过去的20年里积累了研究证据，发现有些言语及语言障碍是先天遗传的（如 Bishop，North，& Donlan，1996；Hurst，Baraitser，Auger，Graham，& Norell，1990；Lewis，1992；Scheffer，2000；Tallal，Townsend，Curtiss，& Wulfeck，1991；Vargha-Khadem，Watkins，Alcock，Fletcher，& Passingham，1995；Vargha-Khadem et al.，1998）。其中，"言语失用症"（也就是运动性言语障碍）是一种有着明显遗传性的言语及语言障碍。这一点，通过对肯尼亚一个独特家族（以下简称"KE家族"——译者注）的研究得到了最好的证明（Alcock，Passingham，Watkins，& Vargha-Khadem，2000a，2000b；Hurst et al.，1990；Vargha-Khadem et al.，1995，1998；Vargha-Khadem，Gadian，Copp，& Mishkin，2005；Watkins，Dronkers，& Vargha-Khadem，2002）。

该家族三代中有一半人患有严重言语及语言障碍，这种障碍以常染色体显性单基因性状在该家族中遗传（Hurst et al.，1990；Pembrey，1992），并被定位于 FOXP2 基因（Lai，Fisher，Hurst，Vargha-Khadem，& Monaco，2001）。患病家族成员的核心缺陷为慢性严重发展性言语及口面部失用症（DVOFD），该病症严重影响了语音的快速选择、排序和实施，因此这些人也就无法说清晰明了的言语。另外，这些患病成员还伴有大量言语接受和表达能力缺陷，并且在阅读、写作、非语智能以及节奏感知和执行方面也是困难重重（Alcock et al.，2000a；Vargha-Khadem et al.，1995，1998；Watkins，Dronkers，& Vargha-Khadem，2002）。但是这些言语、认知及节奏病损是否直接源自言语及口面部失用症的核心缺陷，是否各自又构成了独立的二级缺陷？对于这些问题我们尚无定论。

通过一系列结构性和功能性磁共振成像研究，研究人员已经确认了 KE 家族中的 DVOFD 的神经机制（Belton，Salmond，Watkins，Vargha-Khadem，& Gadian，2003；Liegeois et al.，2003；Watkins et al.，2002）。结构性研究表明，与对照相比，KE 家族患病成员的双侧小脑、新纹状体、背内侧运动前区及下额区的灰质相对减少，而颞上回及角回的灰质却相对增加。形成这种异常的个体发育过程尚不清楚，但是成年期记录下的解剖学异常使我们清楚地认识到了该行为表型，尤其是言语失用症的神经病理基础。作为对结构性研究的补充，人们运用功能性成像对显性及隐性言语进行研究，发现与对照组相比，患病成员的一些结构异常的运动相关区域的激活水平不足，而一些结构异常的后皮质区的激活水平过度。

FOXP2 基因突变引发了发展性言语及口面部失用症，在本章我们探讨与发展性言语及口面部失用症相关的言语及语言、认知和脑成像研究发现，首要目的就是将 KE 家族患病成员的表型、发展性言语失用症（DVD）的表型和成人失语症三者进行对比。成人失语症往往是获得性言语失用症（AVD）的共病。其次，我们要就发展性言语及口面部失用症表型的异常神经系统和机制提出合理性假说。

KE 家族所患发展性言语及口面部失用症与发展性言语失用症的对比研究

首次提出发展性言语失用症的是 Morley、Court 和 Miller（1954），他们在儿童中发现了与患失语症及获得性言语失用症成人相似的言语障碍。虽然发展

性言语失用症早在50年前就被发现了，其诊断和病因查找却进展缓慢（Shriberg，Aram，& Kwiatkowski，1997）。另外，要想对言语失用症的各组分进行量化也非易事，因为词汇、语音和发音清晰度缺陷往往同时发生，并且对三者的临床研究一般也是同时进行的（Maassen，2002）。但是，就发展性言语失用症和获得性言语失用症的核心特征，临床医生已经达成了共识。这些核心特征包括：言语困难（尤其是在开始言语时）、替代错误、对同一词的重复前后明显不一致、较多的词素及音节缺失、较多的单（双）元音错误和语言韵律混乱（Austin & Shriberg，1996；Forrest，2003）。

到目前为止，还没有研究人员将发展性言语失用症患者和KE家族中的发展性言语及口面部失用症患病成员的诊断特征进行比较。但是，对KE家族中的患病者进行研究，人们发现他们的表型特征与发展性言语失用症患儿所表现出的表型特征十分相似，这些特征包括：言语困难（Morgan，Liegeois，Vogel，Connelly，& Vargha-Khadem，2005）、替代错误（Fee，1995）、较多的词素和音节缺失（Fee，1995）、较多的单（双）元音错误（Ciocca，van Fletcher，Vargha-Khadem，& Belton，2004），对韵律规则知之甚少（Piggott & Kessler-Robb，1999）以及样本间变异（Fee，1995；Morgan et al.，2005）。另外，常见于发展性言语失用症患儿但并非其所特有的一些慢性言语损害，在KE家族的患病者身上也有明显体现，这些损害包括词素习得严重滞后以及词素使用前后不一致（Fee，1995）。Thoonen等人认为轮替运动（DDK）实验任务（比如，尽量快速、清晰地重复“pata”）所反映出的损害也有可能是发展性言语失用症的诊断标志（Thoonen，Maassen，Gabreels，& Schreuder，1999）；KE家族的患病成员在完成轮替运动实验任务时，在词语或非词重复的一致性和正确性方面表现都很差（Belton et al.，2003；Belton，Gadian，& Vargha-Khadem，2004）。

除了言语失用症外，KE家族的患病成员还患有口面部失用症。口面部失用症即自主性非语口腔运动发生病损，而非自主性非语口腔运动却相对完好。从原则上说，对口面部失用症的诊断应该有别于对言语失用症的诊断（Ozanne，1995）。但是在实际操作过程中，我们却很难对两者进行鉴别诊断，这主要是因为在发展性言语失用症患儿身上，两者通常是共患疾病（Dewey，Roy，Square-Storer，& Hayden，1988；Milloy，1991；Stackhouse，1992）。另外，口面部的调控可能只是对言语起作用，对非语口面运动可能不起作用，因为后者的动作精度较低、动作幅度较小。既然还有人研究过发展性言语失用症患儿伴有的言语失用症和口面部失用症，我们就不清楚这两种口腔运动功能障

碍是否相互独立。由此，我们也难以认定发展性言语及口面部失用症及发展性言语失用症的诊断特征差异是否由发展性言语及口面部失用症的复杂病症所引起。

KE家族所患发展性言语及口面部失用症与获得性言语失用症的对比研究

发展性言语及口面部失用症与获得性言语失用症的最大区别在于后者常被诊断为一种失语症并伴有言语失用症。因为在婴儿期及童年期脑的可塑性和调整能力不断提高，确保了基本的言语和语言功能，所以神经发育障碍或是在生命初期，持续性frank单侧病灶不一定会引起失语症（Vargha-Khadem，Isaacs，& Muter，1994；Vargha-Khadem et al.，1997；Vargha-Khadem & Mishkin，1997）。然而，获得性成人失语症是在脑左侧受损后引起言语及语言功能的选择性和慢性病损，引起亚型失语症（如布洛卡失语症、命名不能症、传导性失语症等）及一些共患疾病（如构音困难、言语失用症等）。人们推测发展性言语失用症是由口腔及言语功能协调异常引起的，而对从属于失语综合征的获得性言语失用症，人们的争议是：言语失用症是由语言损伤引起的，还是由说话动作排序及实施困难引起的？

获得性言语失用症通常也被认作言语失用症，临床研究认为它是由脑损伤，尤其是布洛卡区受损伤引起的言语动作排序障碍，它的主要表现是言语损害（Darley，1982，p. 10），它的次要特征则表现为韵律混乱（Murdoch，1990）。文献中很少收录“单纯的”、不伴有失语症的获得性言语失用症（Fox，Kasner，Chatterjee，& Chalela，2001；Mendez，2004；Pellat et al.，1991；Rapin & Allen，1988）。Halpern等人认为，单纯的获得性言语失用症对言语和语言的影响是非均衡的（Halpern，Darley，& Brown，1973）。就单纯的获得性言语失用症成年患者而言，相对其听力、阅读和写作能力，他们的言语能力受损更为严重（Murdoch，1990）。但就失语症患者而言，不管他们是否伴有言语失用症，他们的听觉、视觉及言语表达的受损程度是相对均衡的。

我们是根据获得性言语失用症来确定发展性言语失用症的诊断标准的，所以这两者的病症十分相似也就不足为奇。获得性言语失用症患者的主要病症包括听觉及视觉困难，重复词语时产生变化，在言语练习中随着难度或单词长度增加，其错误也相应增多。之前我们提到，KE家族的患病者表现出了上述所有病症，因此从临床上讲他们在言语生成方面和获得性言语失用症患者是类似的。

到目前为止，已经有两项实验直接对比研究了 KE 家族中的患病者和两组成人失语症患者（其中有些患者也表现出获得性言语失用症症状）的言语、语言及肢体和口面部动作。Watkins、Dronkers 和 Vargha-Khadem（2002）通过接受性词汇（词汇判断）和接受性语法、单词和非单词重复、对立面命名、言语流畅性、表达性屈折词法和派生词法、过去时态、非单词拼读和非文字智力等一系列测试，将 KE 家族的 13 位患病者、11 位左脑半球中风的表达性失语症患者和 12 名正常成员的表现进行对比。结果，仅有 6 名表达性失语症患者表现出共患言语失用症，但同时他们也伴有构音困难和命名障碍，或传导障碍。

研究表明，相对 KE 家族的正常人，该家族的患病者和表达性失语症患者在接受性语法、命名正确性、表达性词法、过去时态及非单词拼读方面表现出了相同的缺陷（Watkins，Dronkers，& Vargha-Khadem，2002）。

有趣的是，在单词和非词重复方面，这两组的表现却出现差异。在非词复述（尤其是发音复杂和音节较多的非词）测试中，两组都表现出了相同的缺陷；但是在单词复述中，表达性失语症患者的表现却大大好于 KE 家族的患病者，研究人员推测前者之所以具有这种优势，是因为在患病前他们掌握了单词的正确发音。就 KE 家族患病者而言，他们在单词复述和非单词复述中的表现没有差别，说明语意表示法并不能帮助他们提高复述的正确性。

尽管在单词复述上不具备优势，KE 家族的患病成员在语义、语音及书写流畅性三项测试方面的表现却远胜于失语症患者。当然，相对于该家族的正常人，他们在这三方面还是有病损的。研究人员推测，KE 家族患病成员具备的这种优势是因为言语和语言障碍本身是发展性的，这就防止了慢性且持续性的失语症症状的产生，而这些症状常见于成人非流畅性失语症。

尽管发展性言语及口面部失用症没有损害到 KE 家族中患病成员的流畅性，但却使其非文字智力严重受损。因此，与此家族中的正常人和失语症患者相比，他们的非文字智力降低。该研究发现表明发展性言语及口面部失用症不仅影响患者的言语和语言，还会损害患者的非文字智力。相比之下，虽然成人表达性失语症不影响非文字智力，但却对言语及语言产生选择性的影响。当然，我们在上文已经提到发展性言语及口面部失用症中的非文字智力缺陷也有可能是一种独立的缺陷。

就像发展性言语失用症患儿一样，获得性言语失用症患者也可能伴有肢体和口面部失用症（Kimura & Watson，1989；Mateer，1978；Mateer & Kimura，1977；Square，Roy & Martin，1997）。Alcock 等研究人员将 KE 家族的患病成

员与两组成人表达性失语症患者（其中一组伴有非流畅性失语症、言语障碍及口腔运动障碍）进行对比，他们发现发展性言语及口面部失用症和表达性失语症都没有影响患者的肢体活动能力。但是KE家族中发展性言语及口面部失用症患者和表达性失语症患者的口腔运动都受到了严重的损伤。尽管这两组人都能进行一些简单的口腔运动，但在做复杂的活动（包含两个或以上发音）和有序口腔运动时，他们会遇到困难（Alcock et al.，2000b；Watkins，Dronkers，& Vargha-Khadem，2002）。

这些研究结果说明KE家族所患发展性言语及口面部失用症可能是由口面部运动的低位缺陷引发的（成人表达性失语可能也是如此，它有时与言语失用症相关）。而口腔运动的完整性对清晰的言语表达起着至关重要的作用。

KE家族所患发展性言语及口面部失用症的神经机制

迄今为止，发展性言语失用症以及形式更为普遍的特殊言语损伤（special language impairment，SLI）的神经机制尚不清楚。研究人员利用成像技术对上述疾病的潜在病理机制进行研究，但研究结果还没有出炉。尽管对发展性言语失用症或特殊言语损伤患儿的家族及双胞胎研究（Lewis et al.，2004）表明此类发展性言语及语言障碍具有遗传性（Bishop，North，& Donlan，1995），但是对于它们的表型和神经机制之间的关系我们还不清楚。KE家族患病成员则例外，他们所患的发展性言语及口面部失用症的致病基因已经得以确认，并且通过一系列MRI研究，发展性言语及口面部失用症的表型与内在的神经网络的关系也得以确认。

常规MRI研究表明，不伴有神经损伤（如frank运动、视觉、听觉或其他感观缺陷）共患疾病的神经发展性障碍（如阅读障碍、计算障碍、特殊言语损伤）与解剖学上的脑异常没有关系。在这一方面，发展性言语及口面部失用症也不例外。但是，仅使用视觉检测无法确认潜在的神经发展性病理机制，因此我们还需借助一系列更有效的其他方法［包括：使用定量分析技术的MRI数据系统检测——VBM（Ashburner & Friston，2000）；体积测量（Van Paesschen，Revesz，Duncan，Kling，& Connelly，1997）；T2弛豫时间测量（Jackson，Connelly，Duncan，Grunewald，& Gadian，1993）；磁共振波谱（Gadian et al.，1996）］。这样一来，我们就可以研究任何障碍的潜在病理机制与其行为和认知数据间的相互关系，由此我们就可以探寻脑异常与随之的功能异常间的关系。研究人员成功地运用了这种结构性MRI技术来研究计算障

碍（Isaacs，Edmonds，Lucas，& Gadian，2001）、自闭症和 Asperger 综合征（Courshesne，Townsend，& Saitoh，1994；Salmond et al.，2005），以及健忘症（Gadian et al.，2000；Vargha-Khadem et al.，2003）等患者的脑异常。而接下来，通过 fMRI 技术，人们可以就功能受损部位及其与结构、行为异常的关系等具体问题展开研究了。

由此得出的脑和行为间的关系，对于鉴别特定神经发展性障碍涉及的神经系统的神经基础及提出异常神经机制的假说，都有着十分重要的启示意义。

影响言语及语言神经基质的双侧病理机制

尽管 KE 家族所患发展性言语及口面部失用症属发展性障碍，该障碍却未在童年期及青少年期得以缓解，而这两个时期被认为是脑可塑性和重新组织能力的最佳时期。该家族的患病成员在上学期间接受了集中的言语和语言治疗，并且还参加了言语教学班以提高发音和表达能力。尽管实施了这些干预措施，这种障碍还是延续到了他们的成年期。在这个背景下，我们进行脑成像研究的主要目的就是确认哪些脑区发生了异常（有可能是负责言语连贯性和易懂性的脑回路的一部分）。在进行上述研究以前，我们必须首先考虑与 KE 家族表型的两种假说有关的损伤年龄和功能偏侧化这一重要问题。

我们知道，对于成人，仅是左脑半球受损就足以引发慢性严重失语症，这是一个不争的事实。但是，通过对众多局灶性颅脑受损的儿童进行研究，人们发现左右脑半球单独受损都不足以导致失语症（Bates et al.，2001；Teuher，1975；Vargha-Khadem & Polkey，1992；Vargha-Khadem，Isaacs，Watkins，& Mishkin，2000；个案见 Vargha-Khadem et al.，1997）。事实上，左右脑半球的外侧裂区域同时受损的情况是很罕见的，因此先天性失语症也是很罕见的。

但是 Adam（Vargha-Khadem，Watters，& O'Gorman，1985）却是一个罕见的慢性失语症患者，围产期时他的双侧额叶受到轻微损伤，并且没有接受治疗。他左侧的脑损伤集中在运动言语区周围；右侧的损伤在背侧一些，但是也靠近布洛卡区的同源区域从而导致缄默症。直到 6 岁时 Adam 的脑损伤才被发现，他也才得以确诊。之后他接受了集中且长期的言语治疗，但是 4 年后他的言语表达还是模糊不清。Adam 的例子说明，儿童只有在生命早期双侧布洛卡区（或其周围）受损的情况下才会导致与慢性失语症类似的症状。

关于 KE 家族表型的病理机制的两个假说

根据对 Adam 的研究发现以及对大量的局灶性颅脑受损病例，包括偏侧脑皮切除的病例进行研究，人们提出了关于引起 KE 家族表型的脑病理机制的两个假说（Bates et al.，2001；Vargha-Khadem，Isaacs，Papaleloudi，Polkey，& Wilson，1991；Vargha-Khadem & Polkey，1992；Vargha-Khadem et al.，1997，2000）。首先，KE 家族中的患病成员的脑病变应该是双侧的，因为其所患障碍是神经发展性障碍。其次，研究人员假设受损的脑区应该包括运动系统的一个或多个组分，因为上述表型的核心缺陷表现为口面部失用症。因此，上述两种假说是基于运动系统的双侧损伤和参与的。

脑结构异常

研究人员利用上文中提到的两项量化 MRI 分析技术，即基于像素的形态测量学（VBM）和对特定结构的体积测量技术，检测了 KE 家族中患病成员的 MRI 数据集组，并将其与该家族的未患病成员与正常对照组对比。基于像素的形态测量学可用于对体素内灰质密度的量化分析，并对比组间差异进行比较。该技术也可用于检测双侧异常，即左右脑半球等位区域出现的异常（Salmond，Ashburner，Vargha-Khadem，Gadian，& Friston，2000）。利用该技术，研究人员发现相对 KE 家族未患病成员和正常控制组，KE 家族的患病成员的灰质密度呈现异常（Belton 等，2003）。第二项技术则用于对一些异常结构进行体积测量，这些特定结构是通过 VBM 分析被发现，并且（或者）被视为与上述两个假说有重要关联（Watkins et al.，2002）。

通过 VBM 分析，研究人员发现脑双侧运动及语言系统都受到了 FOXP2 基因突变的影响。同时研究人员发现尾状核前部、额下回背侧、中央前回（初级运动皮层）、颞极以及小脑腹侧的灰质密度降低（解剖上ⅦB 与 ⅧB 区，参见 Schmahmann et al.，1999），而颞上回后部及角回的密度增加。这些研究发现与老鼠和人类胚胎的基因表达研究一致（Vargha-Khadem et al.，2005），同时证实 FOXP2 基因在各种群的小脑和基底节区都有表达。同时，体积测量也表明，相对于正常对照组和 KE 家族中的未患病成员，KE 家族的患病者的尾状核的体积偏小（Vargha-Khadem et al.，1998；Watkins et al.，2002）。总之，形态学研究表明，FOXP2 基因突变严重损害小脑及纹状体皮质网络。而这些

神经表型如何与行为表型相联系呢？我们以下将结合一些功能成像研究和这些区域受损的病例研究对这些联系展开讨论。

脑功能异常

针对 KE 家族的一系列 fMRI 研究，也进一步说明了结构异常确实与语言及运动回路的功能异常相关（Liegeois et al.，2003）。第一项实验检测了 5 名 KE 家族患病成员、5 名该家族未患病成员及 10 名正常对照在内隐言语过程中的脑激活形式。实验任务要求被试者默念一个名词，紧接着是一个动词（如面包 - 切割），实验过程中 KE 家族患病成员的壳核、布洛卡区后部（BA；岛盖部，BA 44）、中央前回（初级运动皮层）及缘上回的活性都较低（Liegeois et al.，2003）。总之，与其他两组相比，患病组的激活是非正常的，并且激活区靠后更为广泛，说明即使不需要语言运动排序，脑还是出现了功能性异常。

第二项实验要求 KE 家族成员（5 名患病成员、5 名未患病成员）大声说出外显动词并进行单词复述，目的在于研究与内隐词汇、外显词汇相关的功能异常。研究发现，在说外显动词任务中，被试者的核壳、额下回（Brodman 45，BA 前部）的活性很低；在单词复述任务中，Brodmann 45 的活性也较低。该研究发现说明：当被试者在脑中搜索内生词汇时，其核壳活性不足；无论被试者是默读、默念或是读出单词，其额下回活性都不足。这种活性水平与纹状体皮质回路的功能异常是一致的。

发展性言语及口面部失用症中的病损神经机制

KE 家族患病成员的显型可能源于推定的一条或多条神经回路受损，这些神经回路负责言语动作排序、时间掌控、程序性学习和（或）语音加工。根据现有资料，我们还不清楚是否上述神经回路中一条或多条受损会导致 KE 家族言语及口面失用症的显型。下面我们将探讨对神经障碍病人的相关研究，这些人的言语及语言障碍与 KE 家族的患病者类似，同时我们还将探讨对正常人的神经成像研究来理清上述每个组分的作用。

负责言语动作排序的神经网络病损

我们已经介绍过，KE 家族患病成员的表型为言语及口面部失用症。人们

一般认为此类言语运动损伤就是在言语过程中面部活动排序及协调出现障碍。KE 家族的患病成员在大声说出动词时，其 BA（岛盖部）后部、初级运动皮层及核壳的活性不足，这一发现也表明了负责言语动作排序的神经回路受损。

根据成人性神经纹状体梗死所表现出的动作失调症状，我们对基底核在动作排序中的作用持怀疑态度。比如，有研究报告称因血氧不足而引起双侧基底核异常的成人表现出了言语及语言缺陷，同时伴有发音动作排序困难（Pickett, Kuniholm, Protopapas, Friedman, & Lieberman, 1998），而另一豆状核梗死的病人则表现出短暂的言语失用症症状（Warren, Smith, Denson, & Waddy, 2000）。通过对左脑中风患者的研究（Watkins, Dronkers, & Vargha-Khadem, 2002），BA 在言语活动中的作用得以证实，并且已经成为一些损伤分析的研究对象。最近一项针对 80 名左脑中风患者的研究（Hillis et al., 2004）表明，与失语症相关联的是额下回（BA 44）后部受损，而并非此前人们认为的岛叶皮质前部受损（Dronkers, 1996）。该研究发现与 BA 后部负责言语策划的假说是一致的。Jaffe 等人发现一名多发性硬化及言语失用症患者的 Brodmann44/45 以下的区域呈现出 MRI 异常（Jafie, Glabus, Kelley, & Minager, 2003）。有趣的是，当该区域的组织炎症消退时，病人的言语能力也趋于正常。Nadeau 和 Crosson 认为，虽然在结构成像中额下回皮质灌注不足（血流量降低）不明显，但却有可能是皮质下中风后言语及语言损伤的基础，他们的这一观点也说明了基底核与额下回是紧密互联的（Nadeau & Crosson, 1997）。

文献中已经收录到了至少两例慢性严重言语及发音障碍（即言语失用症）患者，其症状与 BA 区及其右侧等位脑区受损，以及基底核的直接或间接受损相关。第一例就是上面已经提到的 Adam（Vargha-Khadem et al., 1985），围产期双侧额叶前部受损致使他不会说话。第二例是一名双侧尾状核前部受损的小男孩（Tallal, Jernigan, & Trauner, 1994）。他的病症表现为言语习得迟缓、语言及发音缺陷、言语及非言语动作排序困难。该病例也使我们开始关注基底核在早期言语动作顺序习得中的作用，而早期言语动作顺序的习得对于之后言语表达能力的发展可能是至关重要的。

尽管通过形态测定分析，研究人员证实了 KE 家族患病成员的小脑腹侧异常（Watkins et al., 2002），并且人类胚胎和小鼠的基因表达研究表明这一结构是 FOXP2 基因表达的早期位点，但是根据现有资料，我们尚无法确定 KE 家族表型中的任何言语动作计划障碍是由小脑环前下区域异常引起的（Vargha-Khadem et al., 2005）。同样，从小脑受损病人的研究中我们也无法

得出有力证据来说明小脑病理机制与言语失用症之间存在直接关系。比如，儿童（如，van Mourik，Catsman-Berrevoets，Yousef-Bak，Paquier，& van Dongen，1998）及成人（Kent，2000）小脑肿瘤通常会导致运动失调性发音困难，但却没有引起失语症相关症状。然而，最近的一项神经成像研究的结论是：言语动作的准备是由一个脑网络来负责的，该网络包括左侧辅助运动区、左前岛、左背外侧额叶前皮质以及小脑右上部（Riecker et al.，2005）。

负责动作执行时间掌控的神经网络病损

上文中我们提到，通过实验，Alcock 及同事认为 KE 家族成员所患言语及口面部失用症的表型可能伴有时间掌控缺陷。时间掌控就是该实验任务的一个组分，但是该实验任务还包括了其他与时间掌控缺陷相关的组分，比如，刺激物的跨模式迁移和模内知觉。

许多研究人员认为小脑对动作顺序的时间掌控起着微调作用（Ivry & Spencer，2004）。这种作用在小脑受损病人身上可以得到验证，这些病人伴有伸展过度，具体表现为动作不稳，摇摆不定，并且难以触及目标（“cerebellar motor syndrome” in Schmahmann，2004）。影响基底核的神经变性疾病（如与 Huntington 疾病有关的构音困难）也涉及动作时间掌控（Ackermann & Hertrich，1994）。一些研究者认为，亨延顿疾病患者或是帕金森症患者的言语动作排序并未受损，只是他们在动作的时间掌控上出了问题（Ludlow，Connor，& Bassich，1987）。发展性口吃也是一种从童年开始并一直持续到成年期的言语障碍，同样也是由于动作的时间掌控问题。有越来越多的证据表明发展性口吃与基底核的病变有关，尽管对于该疾病的性质尚存争议（Alm，2004）。

神经成像文献中有越来越多的证据表明小脑和纹状体网络负责动作执行的时间掌控（Rao et al.，1997）。Wildgruber 等人做了一项言语实验，实验中他们要求成年正常被试者用不同速度内隐地（无声地）复述/ta/这个音节，同时检测其脑激活。他们发现在慢速复述过程中被试者的基底核活性较高，而在快速复述时小脑的活性较高，这说明小脑环和纹状体环在言语动作顺序控制和时间掌控中起着不同的作用（Wildgruber，Ackermann，& Grodd，2001）。最近，Schirmer 也总结出了类似观点，即小脑环和纹状体环都对言语动作的时间掌控起作用（2004）。但值得注意的是，成人小脑或基底核受获得性损伤后并不会导致言语失用症，而是导致构音困难的不同亚型。

负责程序性学习的神经网络病损

对于 KE 家族表型的第三种可能性解释是：该障碍不是由动作计划或执行缺陷引起的，而是由学习缺陷引起的。根据非灵长类动物的研究基础，我们得知程序性记忆系统是涉及学习那些习惯和规则相关信息的一个重要的神经网络（Mishkin，Malamut，& Bachavalier，1984；Squire & Knowlton，2000；Squire，Knowlton，& Musen，1993）。程序性学习是内隐式的，特定习惯或技能的习得是通过反复刺激而积累起来的。程序性学习的脑基质包括前额基底节，其中尾状核及核壳在新技能的习得中起关键作用。

近来，有研究人员认为该脑网络受损引起了认知、语言和语法等缺陷，这些缺陷常见于特殊言语损伤患儿（Ullman，2004；Ullman & Pierpont，2005）。我们可以想象的是，程序性学习缺陷会影响一系列负责认知学习和认知检索的内隐式过程。

利用正电子发射层描技术及 fMRI 对健康成年人进行神经成像研究，Hazeltine等人发现学习新的任务改变了被试者脑皮层区（如初级运动皮层）以及一些相互连接区域（如新纹状体和小脑）的活性（Hazeltine，Grafton，& Ivry，1997；Karni et al.，1995）。Ungerleidcr、Doyon 和 Karni（2002）对技巧性运动作业习得的神经基础进行了回顾后，得出的结论是：初级运动皮层发生改变时进展相对缓慢，需几周时间；而小脑和壳核发生改变则相对较快，只需几天时间。

比如，Jenkins 等人通过按键顺序学习实验得出了以下结论：小脑负责自动化过程而核壳负责学习和提取（Jenkins，Brooks，Nixon，Frackowiak，& Passingham，1994）。Rauch 等人通过实验检测了健康成人内隐式顺序学习，他们发现，尽管在基底核激活的点与面（尾状的或核壳）两方面存在个体差异，“学习能力最佳者”的核壳激活水平最高（1997）。而且，核壳的激活水平与反应时间内的学习收获是正相关的。同样地，Hazeltine 等在一项 PET 实验的隐式系列反应时间任务中发现核壳、左侧运动皮质及辅助运动区都发生了与学习相关的改变（1997）。Doyon 等人在运动顺序学习任务的深入训练中发现从小脑网络至纹状体皮质网络的 fMRI 激活发生了改变（2002）。总之，功能成像研究所得出的资料表明了皮层纹状体及皮层小脑系统在技能习得的不同阶段起作用（Doyon，Penhune，& Ungerleider，2003）。小脑在快速学习阶段（Doyon et al.，2002）或是自动化阶段（Jenkins et al.，1994）十分活跃，但

随着练习其活性降低。相比之下，纹状体在趋近表现将要达到习得过程的早期阶段（Doyon et al.，2002）和提取阶段激活（Jenkins et al.，1994）更高。

迄今为止，我们还没有关于直接检测 KE 家族患病成员的程序性学习能力的报道。不过值得我们注意的是，在复述过程中对之前所学单词的回溯和非词复述一样都是十分有限的，这说明已知单词的语义再现并不有助于回溯已学会的发音形式。KE 家族患病成员的神经纹状体病变是否影响了其程序性学习能力（尤其是单词发音形式的习得），该发音的限制是否会导致其回溯缺陷？这个问题还有待我们进一步的研究（Vargha-Khadem，2005）。

负责语音处理的神经网络病损

对健康成人的功能成像研究，已经确认了负责语音处理的神经网络。鉴于 KE 家族患病成员所固有的读写能力缺陷，尤其是非词读写能力缺陷（Watkins，Dronkers，& Vargha-Khadem，2002），我们认为该神经网络异常可能引起了言语和语言障碍。Liegeois 等人对健康成人被试者做了一项 fMRI 实验，实验包括诵读和默读动词，他们发现被试者的 BA、前纹状体语音环路及左脑半球的语义处理区都被激活（Liegeois et al.，2003）。但是，KE 家族的患病成员的脑中与语音处理相关的两个区域的激活却严重不足，这两个区域分别是缘上回（Xu et al.，2001）和额下回（Siok，Jin，Fletcher，& Tan，2003）。语音处理缺陷有可能是 KE 家族所患障碍的病因，虽然我们无法排除这种可能性，不过更为谨慎地说，语音缺陷可能是言语动作学习及排序异常的“副产品”，并且这种异常最终导致了语音表征的发展受损。即使语音表征并非 KE 家族所患障碍的病因的本质，我们也不能忽视这些患病成员及发展性言语失用症和（或）特殊言语损伤患者共患的口腔运动及读写能力缺陷。我们公认语音表征的正常发展对于良好读写能力的发展是必不可少的（Muter，Hulme，Snowling，& Stevenson，2004；参见 Molfese et al.，本书第八章；Grigorenko，本书第五章；Goswami，本书第六章）。

总结

在本章的第一部分我们旨在探讨两类发展性言语障碍的表型是否存在差异，它们分别是发展性言语及口面部失用症和发展性言语失用症，前者是由 FOXP2 基因突变引起的，而后者的病因尚不明确。根据现有的资料，我们还

无法对两者进行鉴别诊断。两者的临床症状十分相似，想要明确两者的相似性和差异性，我们需要对言语动作缺陷进行定量分析，并将言语失用症和构音困难区分开。

在第一部分中，我们还将上述两类发展性言语障碍与伴有失语症的成人获得性词汇运用障碍进行对比。问题是，只有一些失语症患者伴有言语运用障碍，因此在对表型进行比较的过程中我们碰到了其他言语相关共患疾病。尽管如此，我们还是将 FOXP2 基因突变引起的发展性言语及口面部失用症的言语及认知特征与获得性言语失用症进行直接比较，发现两者的核心缺陷有着惊人的相似，但是通过流利性测试我们也发现了两者的不同。

在本章的第二部分我们探讨了 KE 家族中 FOXP2 基因突变的相关神经基础。我们的目的在于研究该基因突变所引起的神经机制损害，这种损害最终导致了言语及口面部失用症的表型。总之，我们得出的结论是，流利且清晰的言语是多种感觉及认知处理加工的产物，这些处理和加工受到许多类似的复杂且相互作用的神经系统的支配，如果这些系统中有一个或多个受损，就有可能会使言语变得不流利和难以理解。未来，我们还需要对这些平行的处理加工功能进行研究，并从行为学和神经角度对其组分加以剖析。

参考文献

Ackermann, H. , & Hertrich, I. (1994). Speech rate and rhythm in cerebellar dysarthria: An acoustic analysis of syllabic timing. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 46, 70 – 78.

Alcock, K. J. , Passingham, R. E. , Watkins, K. E. , & Vargha-Khadem, F. (2000a). Oral dyspraxia in inherited speech and language impairment and acquired dysphasia. *Brain and Language*, 75 (1), 17 – 33.

Alcock, K. J. , Passingham, R. E. , Watkins, K. , & Vargha-Khadem, F. (2000b). Pitch and timing abilities in inherited speech and language impairment. *Brain and Language*, 75 (1), 34 – 46.

Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: A critical review of possible relations. *Journal of Communication Disorders*, 37, 325 – 369.

Ashburner, J. , & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry: The methods. *NeuroImage*, 11, 805 – 821.

Austin, D. , & Shriberg, L. D. (1996). *Lifespan reference data for ten meas-*

ures of articulation competence using the Speech Disorders Classification System (*SDCS*) (Tech. Rep. No. 3). Madison: University of Wisconsin, Waisman Center, Phonology Project.

Bates, E., Reilly, J., Wulfeck, B., Dronkers, N., Opie, M., Fenson, J., et al. (2001). Differential effects of unilateral lesions on language production in children and adults. *Brain and Language*, 79, 223 – 265.

Belton, E., Gadian, D. E., & Vargha-Khadem, F. (2004). *The KE family: A severe motoric deficit to speech* [Abstract]. Washington, DC: Society for Neuroscience.

Belton, E., Salmond, C. H., Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., & Gadian, D. G. (2003). Bilateral brain abnormalities associated with dominantly inherited verbal and orofacial dyspraxia. *Human Brain Mapping*, 18 (3), 194 – 200.

Bishop, D. V., North, T., & Donlan, C. (1995). Genetic basis of specific language impairment: Evidence from a twin study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37, 56 – 71.

Bishop, D. V., North, T., & Donlan, C. (1996). Nonword repetition as a behavioural marker for inherited language impairment: Evidence from a twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37 (4), 391 – 403.

Chomsky, N. (1959). Review of *Verbal Behaviour*, by B. F. Skinner. *Language*, 35, 26 – 58.

Ciocca, V., Yan, T., Fletcher, O., Vargha-Khadem, F., & Belton, E. (2004). *Diphthong and vowel production errors in speakers with genetic speech and language disorder* (Publication No. 93295). Layfayette, LA: ICPLA.

Courshesne, E., Townsend, J., & Saitoh, O. (1994). The brain in infantile autism: Posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, 44, 214 – 223.

Croot, K. (2002). Diagnosis of AOS: Definition and criteria. *Seminars in Speech and Language*, 23 (4), 267 – 280.

Darley, F. L. (1982). *Aphasia.* Philadelphia: Saunders.

Dewey, D., Roy, E. A., Square-Storer, P. A., & Hayden, D. (1988). Limb and oral praxic abilities of children with verbal sequencing deficits. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 30 (6), 743 – 751.

Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning.

Neuropsychologia, 41, 252 – 262.

Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebeller contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99, 1017 – 1022.

Dronkers, N. F. (1996). A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature*, 384, 159 – 161.

Fee, E. J. (1995). The phonological system of a specifically language-impaired population. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 9, 189 – 209.

Forrest, K. (2003). Diagnostic criteria of developmental apraxia of speech used by clinical speech-language pathologists. *American Journal of Speech Language Pathology*, 12 (3), 376 – 380.

Fox, R. J., Kasner, S. E., Chatterjee, A., & Chalela, J. A. (2001). Aphemia: An isolated disorder of articulation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 103, 123 – 126.

Gadian, D. G., Aicardi, J., Watkins, K. E., Potter, D. A., Mishkin, M., & Vargha-Khadem, F. (2000). Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain*, 123, 499 – 507.

Gadian, D. G., Isaacs, E. B., Cross, J. H., Connelly, A., Jackson, G. D., King, M. D., et al. (1996). Lateralization of brain function in childhood revealed by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*, 46, 974 – 977.

Halpern, H., Darley, F. L., & Brown, J. R. (1973). Differential language and neurologic characteristics in cerebral involvement. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 38 (2), 162 – 173.

Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding: A PET study. *Brain*, 120 (1), 123 – 140.

Hertrich, I., & Ackermann, H. (1994). Acoustic analysis of speech timing in Huntington's disease. *Brain and Language*, 47, 182 – 196.

Hillis, A. E., Work, M., Barker, P. B., Jacobs, M. A., Breese, E. L., & Maurer, K. (2004). Re-examining the brain regions crucial for orchestrating speech articulation. *Brain*, 127, 1479 – 1487.

Hurst, J. A., Baraitser, M., Auger, E., Graham, F., & Norell, S.

(1990). An extended family with a dominantly inherited speech disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32, 352-355.

Isaacs, E. B., Edmonds, C. J., Lucas, A., & Gadian, D. G. (2001). Calculation difficulties in children of very low birthweight: A neural correlate. *Brain*, 124 (9), 1701-1707.

Ivry, R. B., & Spencer, R. M. (2004). The neuronal representation of time. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 225-232.

Jackson, G. D., Connelly, A., Duncan, J. S., Grunewald, R. A., & Gadian, D. G. (1993). Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology*, 43, 1793-1799.

Jaffe, S. L., Glabus, M. F., Kelley, R. E., & Minager, A. (2003). Acute verbal dyspraxia, a rare presentation in multiple sclerosis: A case report with MRI localization. *Multiple Sclerosis*, 9, 630-632.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, 14, 3775-3790.

Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377, 155-158.

Kent, R. D. (2000). Research on speech motor control and its disorders: A review and prospective. *Journal of Communication Disorders*, 33, 391-427.

Kimura, D., & Watson, N. (1989). The relation between oral movement control and speech. *Brain and Language*, 37 (4), 565-590.

Lai, C. S., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., & Monaco, A. P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413, 519-523.

Lenneberg, E. H. (1964). Speech as a motor skill with special reference to nonaphasic disorders. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 29, 115-127.

Lewis, B. A. (1992). Pedigree analysis of children with phonology disorders. *Journal of Learning Disabilities*, 25 (9), 586-597.

Lewis, B. A., Freebairn, L. A., Hansen, A., Gerry-Taylor, H., Iyen-

gar, S., &Shriberg, L. D. (2004). Family pedigrees of children with suspected childhood apraxia of speech. *Journal of Communication Disorders*, 37 (3), 157 – 175.

Levelt, W. J. (1999). Models of word production. *Trends in Cognitive Sciences*, 3 (6), 223 – 232.

Liegeois, F., Baldeweg, T., Connelly, A., Gadian, D. G., Mishkin, M., & Vargha-Khadem, F. (2003). Language fMRI abnormalities associated with *FOXP2* gene mutation. *Nature Neuroscience*, 6 (11), 1230 – 1237.

Ludlow, C. L., Connor, N. P., & Bassich, C. J. (1987). Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain and Language*, 32, 195 – 214.

Maassen, B. (2002). Issues contrasting adult acquired versus developmental apraxia of speech. *Seminars in Speech and Language*, 23 (4), 257 – 266.

Mateer, C. (1978). Impairments of nonverbal oral movements after left hemisphere damage: A follow-up analysis of errors. *Brain and Language*, 6 (3), 334 – 341.

Mateer, C., & Kimura, D. (1977). Impairment of nonverbal oral movenents in aphasia. *Brain and Language*, 4 (2), 262 – 276.

Mendez, M. F. (2004). Aphemia-like syndrome from a right supplementary motor area lesion. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 106 (4), 337 – 339.

Milloy, N. R. (1991). *Breakdown of speech: Causes and remediation.* London: Chapman & Hall.

Mishkin, M., Malamut, B., & Bachevalier, J. (1984). Memories and habits: Two neural systems. In G. Lynch, J. L. McGaugh, & N. W. Weinburger (Eds.), *Neurobiology of human learning and memory* (pp. 65 – 87). New York: Guilford Press.

Morgan, A., Liegeois, F., Vogel, A., Connelly, A., & Vargha-Khadem, F. (2005). *Electropalatography findings and functional brain abnormalities associa ted with an inherited speech disorder.* Paper presented at the Fourth International Electropalatography symposium, Queen Margaret University College, Edinburgh, UK.

Morley, M., Court, D., & Miller, H. (1954). Developmental dysarthria. *British Medical Journal*, 2, 8 – 10.

Murdoch, B. E. (1990). *Acquired speech and language disorders: Neuroan-*

atomical and functional neurological approach. London: Chapman & Hall.

Muter, V., Hulme, C., Snowling, M. J., & Stevenson, J. (2004). Phonemes, rimes, vocabulary, and grammatical skills as foundations of early reading development: Evidence from a longitudinal study. *Developmental Psychology*, 40, 665 -681.

Nadeau, S. E., & Crosson, B. (1997). Subcortical aphasia. *Brain and Language*, 58, 355 -402.

Ozanne, A. E. (1995). The search for developmental verbal dyspraxia. In B. Dodd (Ed.), *Differential diagnosis of children with speech disorder* (pp. 91 - 109). San Diego, CA: Singular.

Peach, R. K. (2004). Acquired apraxia of speech: Features, accounts, and treatment. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 11 (1), 49 -58.

Pellat, J., Gentil, M., Lyard, G., Vila, A., Tarel, V., Moreau, O., et al. (1991). Aphemia after a penetrating brain wound: A case study. *Brain and Language*, 40 (4), 459 -470.

Pembrey, M. (1992). Genetics and language disorders. In P. Fletcher & D. Hall (Eds.), *Specific speech and language disorders in children: Correlates, characteristics, outcomes* (pp. 51 -62). London: Whurr.

Pickett, E. R., Kuniholm, E., Protopapas, A., Frienman, J., & Lieberman, P., (1998). Selective speech motor, syntax and cognitive deficits associated with bilateral damage to the putamen and the head of the caudate nucleus: A case study. *Neuropsychologia*, 36, 173 -188.

Piggott, G. L., & Kessler-Robb, M. (1999). Prosodic features of familial language imparirment: Constraints on stress assignment. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 51 (1 -2), 55 -69.

Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Cox, R. W., & Binder, J. R. (1997). Distributed neural systems underlying the timing of movements. *Journal of Neuroscience*, 17, 5528 -5535.

Rapin, I., & Allen, D. A. (1988). Syndromes in developmental dysphasia and adult aphasia. *Research Publications—Association for Research in Nervous and Mental Disease*, 66, 57 -75.

Rauch, S. L., Whalen, P. J., Savage, C. R., Curran, T., Kendrick, A., Brown, H. D., et al. (1997). Striatal recruitment during an implicit

sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 5, 124 – 132.

Riecker, A., Mathiak, K., Wildgruber, D., Erb, M., Hertrich, I., Grodd, W., et al. (2005). fMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. *Neurology*, 64, 700 – 706.

Salmond, C. H., Ashburner, J., Connelly, A., Friston, K. J., Gadian, D. G., & Vargha-Khadem, F. (2005). The role of the medial temporal lobe in autistic spectrum disorders. *European Journal of Neuroscience*, 22 (3), 764 – 772.

Salmond, C. H., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., & Friston, K. J. (2000). Detecting bilateral abnormalities with voxel-based morphometry. *Human Brain Mapping*, 11, 223 – 232.

Scheffer, I. E. (2000). Autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia. *Epileptic Disorders*, 2 (Suppl. 1), S19 – S22.

Schirmer, A. (2004). Timing speech: A review of lesion and neuroimaging findings. *Brain Research: Cognitive Brain Research*, 21, 269 – 287.

Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: Ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 16, 367 – 378.

Schmahmann, J. D., Doyon, J., McDonald, D., Holmes, C., Lavoie, K., Hurwitz, A. S., et al. (1999). Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *NeuroImage*, 10, 233 – 260.

Shriberg, L. D., Aram, D. M., & Kwiatkowski, J. (1997). Developmental apraxia of speech: I. Descriptive and theoretical perspectives. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 40 (2), 273 – 285.

Siok, W. T., Jin, Z., Fletcher, P., &Tan, L. H. (2003). Distinct brain regions associated with syllable and phoneme. *Human Brian Mapping*, 18, 201 – 207.

Square, P. A., Roy, E. A., & Martin, R. E. (1997). Apraxia of speech: Another form of praxis disruption. In L. A. Gonzales-Rothi & K. M. Heilman (Eds.), *Apraxia: The neuropsychology of action* (pp. 173 – 206). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Squire, L. R., & Knowlton, B. J. (2000). The medial temporal lobe, the

hippocampus, and the memory systems of the brain. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (pp. 765 – 780). Cambridge, MA: MIT Press.

Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453 – 495.

Stackhouse, J. (1992). Developmental verbal dyspraxia: 1. A review and critique. *European Journal of Disorders of Communication*, 27 (1), 19 – 34.

Tallal, P., Jernigan, T. L., & Trauner, D. (1994). Developmental bilateral damage to the head of the caudate nuclei: Implications for speech-language pathology. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 2, 23 – 28.

Tallal, P., Townsend, J., Curtiss, S., & Wulfeck B. (1991). Phenotypic profiles of language-impaired children based on genetic/family history. *Brain and Language*, 41 (1), 81 – 95.

Teuber, H. L. (1975). Recovery of function after brain injury in man. In R. Porter & D. W. Fitzsimons (Eds.), *Outcome of severe damage to the central nervous system: CIBA Foundation Symposium* 34 (pp. 159 – 190). Amsterdam: Elsevier.

Thoonen, G., Maassen, B., Gabreels, F., & Schreuder, R. (1999). Validity of maximum performance tasks to diagnose motor speech disorders in children. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 13 (1), 1 – 23.

Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78, 553 – 564.

Ullman, M. T. (2004). Contributions of memory circuits to language: The declarative/procedural model. *Cognition*, 92, 231 – 270.

Ullman, M. T., & Pierpont, E. I. (2005). Specific language impairment is not specific to language: The procedural deficit hypothesis. *Cortex*, 41, 399 – 433.

van Mourik, M., Catsman-Berrevoets, C. E., Yousef-Bak, E., Paquier, P. F., & van Dongen, H. R. (1998). Dysarthria in children with cerebellar or brainstem tumors. *Pediatric Neurology*, 18, 411 – 414.

van Paesschen, W., Revesz, T., Duncan, J. S., Kling, M. D., & Connelly, A. (1997). Quantitative neuropathology and quantitative magnetic resonance imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 42, 756 – 766.

Vargha-Khadem, F., Carr, L. J., Isaacs, E., Brett, E., Adams, C.,

& Mishkin, M. (1997). Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. *Brain*, 120 (1), 159 – 182.

Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Copp, A., & Mishkin, M. (2005). *FOXP2* and the neuroanatomy of speech and language. *Nature Reviews: Neurosciences*, 6, 131 – 138.

Vargha-Khadem, F., Isaacs, E., & Muter, V. (1994). A review of cognitive outcome after unilateral lesions sustained during childhood. *Journal of Child Neurology*, 9 (Suppl. 2), 67 – 73.

Vargha-Khadem, F., Isaacs, E., Papaleloudi, H., Polkey, C., & Wilson, J. (1991). Development of language in six hemispherectomized patients. *Brain*, 114, 463 – 495.

Vargha-Khadem, F., Isaacs, E., Watkins, K., & Mishkin, M. (2000). Ontogenetic specialization of hemispheric function. In J. M. Oxbury, C. E. Polkey, & M. Duchowney (Eds.), *Intractable focal epilepsy: Medical and surgical treatment* (pp. 405 – 418). London: Harcourt.

Vargha-Khadem, F., & Mishkin, M. (1997). Speech and language outcome after hemispherectomy in childhood. In I. Tuxhorn, H. Holthausen, & H. E. Boenigk (Eds.), *Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment* (pp. 774 – 784). London: Libbey.

Vargha-Khadem, F., & Polkey, C. (1992). A review of cognitive outcome after hemidecortication in humans. In D. Rose & D. Johnson (Eds.), *Recovery from brain damage: Reflections and directions* (pp. 32 – 48). New York: Plenum Press.

Vargha-Khadem, F., Salmond, C. H., Watkins, K. E., Price, C. E., Ashburner, J., Alcock, K. J., et al. (2003). Developmental amnesia: Effect of age at injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100, 10055 – 10060.

Vargha-Khadem, F., Watkins, K., Alcock, K., Fletcher, P., & Passingham, R. (1995). Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 92 (3), 930 – 933.

Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Price, C. J., Ashburner, J., Alcock, K. J., Connelly, A., et al. (1998). Neural basis of an inherited speech

and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95 (21), 12695 – 12700.

Vargha-Khadem, F., Watters, G., & O'Gorman, A. (1985). Development of speech and language following bilateral frontal lesions. *Brain and Language*, 25, 167 – 183.

Warren, J. D., Smith, H. B., Denson, L. A., & Waddy, H. M. (2000). Expressive language disorder after infarction of left lentiform nucleus. *Journal of Clinical Neuroscience*, 7, 456 – 458.

Watkins, K. E., Dronkers, N. F., & Vargha-Khadem, F. (2002). Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: Comparison with acquired aphasia. *Brain*, 125 (3), 452 – 464.

Watkins, K. E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R. E., Connelly, A., Friston K. J., et al. (2002). MRI analysis of an inherited speech and language disorder: Structural brain abnormalities. *Brain*, 125 (3), 465 – 478.

Wildgruber, D., Ackermann, H., & Grodd, W. (2001). Differential contributions of motor cortex, basal ganglia, and cerebellum to speech motor control: Effects of syllable repetition rate evaluated by fMRI. *NeuroImage*, 13, 101 – 109.

Xu, B., Grafman, J., Gaillard, W. D., Ishii, K., Vega-Bermudez, F., Pietrini, P., et al. (2001). Conjoint and extended neural networks for the computation of speech code: The neural basis of selective impairment in reading words and pseudowords. *Cerebral Cortex*, 11, 267 – 277.

第八章

脑对语言刺激的反应的早期测试与儿童在学龄期语言及语言相关任务的表现之间的关系

Dennis L. Molfese
Victoria J. Molfese
Peter J. Molfese

几十年来，对语言发展感兴趣的研究人员也关注着音韵、语法、语义及词法的发展（Reese & Lipsitt，1970）。从某种程度上说，Chomsky（1957）对语言的句法结构的研究以及人类语言学习生理基础的研究证据（Lenneberg，1967）激发了人们对语言发展的研究兴趣。当时盛行的观点认为语言发展主要依靠词义（语义学）及语法（句法）的建模与强化，但 Chomsky 的研究向该观点发起了挑战，从而引发了语言研究史上的“科学革命”（Fraser，Bellugi，& Brown，1963；Jenkins & Palermo，1964）。对语音发展的理论研究（Chomsky & Halle，1968）与实证研究（Templin，1957）以及言语感知研究（Liberman，Cooper，Shankweiler，& Studdert-Kennedy，1967）引起了研究人员对婴儿语言及语音发展的浓厚兴趣（Eimas，Siqueland，Jusczyk，& Vigorito，1971）。直到今天，研究人员对语音学仍然兴趣不减，并且随着他们将研究范围扩展到与语言相关的技能（比如阅读，其发展依赖于语音技能），这种兴趣愈加高涨。

语音能力是感知并理解构成语句语声的能力。语音处理包括辨析语声，以及根据单声调或复合声调来识别语句。语音能力有不同层面，包括语音意识（觉察出构成言语的各个声调）、语音检索（找出并使用词语的声调）以及语

音记忆（将语音信息，如成串的词语或者非词，编码并储存进记忆）。儿童利用其语音能力来学习和辨认听到的词语，读出或解码看到的书面词语。也就是说，在语句的朗读和书写中我们应用了语音能力。对于患有语言障碍或阅读障碍的儿童而言，他们就很难或者不能准确察觉语音信息或运用其语音能力（Aram & Kamhi，1982；Bishop；1997；Camarata，1995；Fletcher，Foorman，Shaywitz & Shaywitz，1999；Goswami，本书第六章）。研究人员对于作为语言技巧一个重要方面的语音学研究，更加激发了他们对于语音能力如何在语言及阅读能力的正常及非正常发展中发挥作用的兴趣。

本章我们将探讨婴儿期语声感知的相关研究，以及语音能力与今后语言和阅读能力发展间的联系。我们将重点讨论一些利用电生理及行为测评技术来考察脑在言语感知中的作用的研究。我们还将从理论和试验的角度，讨论脑与行为间关系的相关证据，这些证据是通过测量言语感知、语言及阅读能力的发展而得出的。

处理和语言能力

大量研究结果提示，语言习得可能受到儿童早期的生物学上的影响。如 Lenneberg（1967）认为生物学基础有利于语言能力的发展，并且在人类身上从不同层面可以找到证据。比如，人的生理结构可以利用声道的解剖学结构发出言语声调，并且由于人耳对一定频率范围内的包含了大量言语编码的声音信息尤其敏感，所以通过特殊听觉处理机制人还能听到这些言语声调，非人类哺乳动物同样具备类似的生理结构。比如，Kuhl 和 Miller（1975）发现灰鼠识别一些言语信息；又如，Morse 和 Showdon（1975），Kuhl 和 Padden（1983）发现猕猴也具备类似的能力。Morse、Molfese、Laughlin、Linnville 和 Wetzel（1987），Molfese 及同事（1986）研究发现，幼年猕猴有着与人类相似的电生理反应。总之，这些研究结果表明一些不同种类的哺乳动物具备与人类相似的语声辨析能力，从而支持了言语感知有其生物学基础的观点。

Lenneberg 从神经科学的角度将脑组织与语言能力发展联系起来。在他看来，脑功能偏侧化是语言习得的生理标志（1967）。他认为存在一些特定的生物学基础促进了语言发展，这一基本观点得到了实验证据的支持；不过，他的另一观点，即脑偏侧化是在语言习得之后才出现的观点却遭到人们的质疑。Molfese（1972），Molfese、Freeman 和 Palermo（1975）首次发现了婴儿期，也就是语言习得前脑偏侧化的证据。根据 Molfese 在当时及以后发表的论文的记

述，足月新生儿与早产新生儿及2个月婴儿的电生理反应结果说明，他们的左右脑半球对言语信息作出了不同的反应（Dennis & Whitaker，1976）。此外，Dennis 和 Whitaker 发现婴儿1岁时左脑半球受伤对其童年时期的句法习得产生了消极影响（1976）。所以，该研究发现表明在儿童具有完备的语言能力之前，其脑中已发生偏侧化的区域可以对言语及语言环境作出不同反应。

然而早期的研究主要利用多种行为范式来探讨脑对不同听觉刺激的辨别，之后的研究更系统地检测了脑对语声的听觉维度的感知，同时包括脑的处理方式。这项研究因为事件相关电位技术的运用得以迅猛发展。事件相关电位技术是利用头皮电极来记录脑神经元的电活动。而事件相关电位记录到的脑反应可以与行为数据相结合，可通过这种结合来找出其可靠的共性，这种共性有助于我们理解脑如何对相应的行为，比如，对不同语声的辨析作出反应的机制。

事件相关电位是脑电图（EEG）记录中同时发生的成分，它反映了刺激处理过程中脑活动的变化（Molfese & Pratt，in press；Rockstroh，Elbert，Birbaumer，& Lutzenberger，1982）。这种变化体现在事件相关电位波形区的波幅（以微伏或不同时间窗波的高度来衡量）和潜伏期（刺激呈现后到波出现的毫秒数）两方面。根据脑电生理及统计分析，研究人员确定了事件相关电位波形中的特定波峰，并探讨它们与研究中的独立变量（如听觉刺激的音始时间）之间是否存在系统联系。事件相关电位有别于传统的脑电图记录，因为它是脑电图记录中的一部分，并且该部分在具体外部刺激事件（如言语声调）或内部刺激事件（如认知过程：区分网球与灰姑娘在语义上的差别）呈现后，与刺激有锁时关系。锁时性是事件相关电位的一大优点，它使研究人员能够对刺激事件的处理进行全程跟踪。事件相关电位在时间上的精确性也使它优于传统的脑电图和功能磁共振成像或 MRI 等其他技术（Cacioppo，Tassinary，& Berntson，2000；Papanicolaou，1998）。

事件相关电位能通过不同电极记录到源自不同脑区的脑反应的快速变化，这样研究人员就可以检测到在很短时间内脑反应与行为学间的直接关系。随着研究人员开始检测更多听觉刺激的特异维度，他们发现成人（Molfese，1978，1980）、婴儿及儿童（Dehaene-Lambertz & Peña，2001；Dellaene-Lambertz，Peña，Christophe，& Landrieu，2004；Cheour，AIho et al.，1998；Cheour，Ceponiene et al.，1998；Cheour et al.，2002；Martynova，Kirjavainen，& Cheour，2003；Molfese，1978，1980，1989；Molfese & Hess，1978）被试者的事件相关电位成分的各变量（波形、波峰、波幅和潜伏期）随刺激维度的变化而相应地发生改变。随着这些研究的深入，一些研究人员开始探讨婴儿的事

件相关电位变化所反映出的对听觉刺激的辨析能力与其当前或今后的认知能力发展是否存在联系（Molfese & Molfese，1985）。脑反应的发展性变化以及这种变化对将来发展的预见作用已经成为一个充满前景的研究领域，而研究人员对脑反应的早期表现与语言发展的关系尤其感兴趣。

用 ERPs 预测语言

最早的一些研究试图利用婴儿和儿童受闪光刺激而记录到的视觉事件相关电位把脑反应数据与之后的行为学数据联系起来。研究人员发现脑诱发电位的早期波峰（闪光刺激呈现后146毫秒左右出现的负波）与一些行为学数据有关。比如，Butler 和 Engel（1969）发现新生儿的视觉事件相关电位的潜伏期与其婴儿时期测得的智商有关系。他们试验中的433名被试儿童都来自一个针对婴儿及儿童脑瘫、智力低下以及其他神经感觉障碍的合作项目。研究人员根据 Bayley 婴儿发展量表（Bayley Scales of Infant Development）在被试婴儿8个月时记录下他们的表现得分，并把它作为标准数据。尽管行为学数据与视觉事件相关电位潜伏期的相关性很明显，但这种相关性的相关程度一般（相关系数为0.23—0.33），仅仅可解释个别的变量。虽然胎龄与能力得分间的相关性在强度上也是如此，但是出生体重与能力得分间的关系更弱。尽管研究人员发现视觉事件相关电位的潜伏期与不考虑胎龄和出生时体重的 Bayley 婴儿发展得分有关，但是潜伏期本身导致的变化稍强于胎龄本身导致的变化。Jensen 和 Engel（1971）对该项试验进行了随访，他们发现新生儿闪光刺激的潜伏期与他们1岁时的发育得分（如学会走路的年龄）相关。他们总共记录下1074名新生儿的视觉事件相关电位，并把该事件相关电位的潜伏期分为三类（短、中、长），结果发现事件相关电位潜伏期短的婴儿最先学会走路。

但是研究人员很难利用事件相关电位预测婴儿1岁以后及童年早期的发展。Engel 和 Fay（1972）研究了852名新生儿的视觉 ERPs 与其3岁时在发音测试中的表现以及4岁时在斯－比二氏智力测验（Stanford-Binet Intelligence Test）中的表现间的关系。Engel 和 Fay 发现，视觉事件相关电位潜伏期较短（短于146毫秒）的婴儿与那些潜伏期较长的婴儿相比，他们3岁时在首尾是辅音的发音测试中表现更好。但是视觉事件相关电位却无法预见被试婴儿4岁时在斯－比二氏智力测验中的表现差异。这两位研究者的结论是：尽管视觉事件相关电位潜伏期可以预见运动发育（如清晰发音所涉及的运动），但却无法预见符号/智力发育。在之后的实验中，Engel 和 Henderson（1973），Hender-

son 和 Engel（1974）研究了年龄稍大的儿童。但是他们没有发现新生儿视觉 ERPs 的五个波峰与他们在 7—8 岁时在韦氏（韦克斯勒儿童智力量表修订版，Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised）量表的分测试及本－格二氏试验（Bender-Gestalt test）中的得分相关。

由此他们认为，神经学上正常新生儿的视觉事件相关电位的潜伏期与其今后智力测试成绩无关。Henderson 和 Engel 通过随访研究也得出了类似的结论，研究中他们试图探讨新生儿的视觉 ERPs 是否可以预见其 7 岁时在韦氏量表测试及其分测试、感觉运动测试、感知运动测试及成绩测验中的得分，结果他们发现 809 名被试婴儿的视觉事件相关电位潜伏期与上述任何测试的得分都没有明显的相关性。

在 20 世纪 60 年代晚期及 70 年代的研究中，人们发现婴儿 1 岁时视觉事件相关电位数据与随后的运动、认知运动及语言方面的能力相关。但当研究人员尝试远期预测时，他们没有发现这种可靠的相关性。虽然研究人员没有能够在婴儿身上找到相关鉴别因素来判别评价其发育结果的状况，但是 70 年代后期开展的一系列纵向研究为通过脑及行为检测可以确认出早期的预见性因素提供了新的证据（Molfese，2000；Molfese & Molfese，1985；Molfese & Searock，1986）。回顾这些研究，我们不难发现早期研究和后期研究在研究成果方面的差异是由于研究方法及数据分析的变化。比如，Molfese 和同事将他们的研究扩展到整个诱发电位波形的分析（时间间期约为 700 毫秒），这样就增加了分析脑反应的成分。因为分析的波形成分更多，他们就可以统计更多的数据以便确认婴儿期所记录的脑反应是否系统地与其以后的行为数据相关。同时他们分析的 ERPs 的频率范围也扩大了，其中包括了婴儿诱发电位所特有的 2 赫兹以下的频率。通过脑电滤波变换，将低频信号包含进去可以使检测到的脑电信号得以增强并更加完整。

后期研究中使用了语言相关刺激物（如言语声调）作为诱发性刺激而不是之前研究人员使用的闪光刺激物。闪光刺激物与语言能力所反映出的认知处理类型以及智力测试所反映出的各种认知能力间的关系尚不明确。但是，现有资料表明言语知觉能力与语言能力密切相关，并且儿童的言语技能对他们在智力测试中的表现起着重要作用（Molfese，Yaple，Helwig，Harris，& Connell，1992）。因为如果他们测量的因素与要预测的能力有较多直接的联系，那么预测因素就可以更好地达到目的，在后期研究中使用更多的语言材料作为诱发刺激，这就增加了预测远期语言相关能力的可能性，预见性研究旨在将早期的言语感知能力与今后的语言及语言相关的认知技能（如阅读）联系起来，而研

究方法的这种改变使这些研究取得了更大的成功。

Molfese 和同事（1975）首次公布了婴儿的脑对言语声调的功能偏侧化的相关研究证据。这项研究十分重要，因为 1931 年 Travis 推测，如果儿童的脑没有出现偏侧化差异，就会易于患上某些认知或言语障碍（1931）。30 年后，Lenneberg（1967）认为脑偏侧化是语言的生物学标志，而且偏侧化差异的出现本身就预示了语言的发展。Molfese 及同事的观点与 Lenneberg 截然不同，他们认为婴儿在其语言能力尚不明显时脑就已经出现了偏侧化反应。此后，其他研究人员通过不同的研究方法得出的结论也验证了该观点。10 年后，Molfese 和 Molfese（1985）通过实验提出偏侧化本身无法有效预示今后的语言发展。相反，他们认为只有当特定言语感知处理能力出现偏侧化后，才能有效地预测语言能力，他们还提供了证据来支持该观点。

实验中 Molfese 和 Molfese（1985）在被试的 16 名婴儿左右两侧颞部头皮（传统的 10—20 系统中的 T3 和 T4 电极位置；Jasper，1958）安置电极，记录下婴儿对不同元音和辅音的 ERPs。这些电极以双耳相连为参考电极，ERPs 的记录带通常是 0. 1—30 赫兹。他们在婴儿出生时记录下相应的 ERPs，之后每隔 6 个月记录一次，直至婴儿 3 岁时为止。同时他们还搜集了被试婴儿的相关信息，包括出生前及围产期状况、智力、语言能力、社会经济地位以及家中开展的以孩子为中心的各种活动。该实验的刺激物包括 6 个言语刺激（/bi/，/bae/，/bau/，/gi/，/gae/，/gau/）和 6 个带宽为 1 赫兹正弦波的非言语刺激，这些非语刺激模仿了言语刺激的频率变化，并同时包含刺激物的设置。在进行分析后，他们发现婴儿出生时记录下的 ERPs 能区分出其 3 岁时在语言测试中的表现是好还是差。事件相关电位的两个成分起到了这种区分作用。第一个成分是起源于左侧半球电极的内源性的负波（N230），它能准确区分出在麦卡锡儿童能力量表（McCarthy，1972）的言语指标中得分超过 50 分的儿童（表现好的被试组）及低于 50 分的儿童（表现差的被试组）。与高分组不同，低分组显示出没有能反映言语与非言语声音差异的单侧性的 N230 成分。事件相关电位波的第二个成分，一个较滞后的负波成分（N664），也能鉴别高分组和低分组，事件相关电位波的第二个成分于 664 毫秒时在双侧半球同时出现，因此反映的是双侧的脑活动，这个波的成分仅仅能在高分组区分言语与非言语的刺激，以及区分与某些元音组合时的特别的辅音，因此，根据言语与非言语的差异，新生儿事件相关电位波的单侧和双侧的成分能区分两组新生儿。这个发现显示 ERPs 反映的是语言相关信息的敏感性而不是脑对任何听觉刺激的反应性。

在随后对这些数据的分析中，Molfese 和 Molfese（1986）研究预测语言方式的事件相关电位波成分的泛化。一种逐步的多重回归模型被应用在 3 岁时测得的并作为一种因变量的皮博迪图片词汇测验（PPVT；Dunn，1965）和麦卡锡言语评分中。在以前的研究中，出生时采集的能够最佳地区分言语声调的差异事件相关电位波成分作为一种自变量。使用脑反应的这种模式表明，78% 的总体变量可以预测麦卡锡言语评分；69% 的变量可以预测 PPVT 评分。显然，早期区分语言声音的事件相关电位波的成分和以后儿童的语言技能之间存在密切的关系。有趣的是，即使将围产期的评分和布雷寿顿（Brazelton）的新生儿行为估价评分（简称 NBAS）考虑在内，也仅仅提高了不到 3% 的预测率；这就证实了在脑的早期发育阶段，其反应与其他新生儿时期的数据相比是最能够预测今后发育情况的指标，至少在本研究的健康被试者是这一情况。

Molfese（1989）在实验中利用不同的被试婴儿、不同的电极排列以及不同的统计方法也得出了类似的结果。他记录了 30 名被试婴儿在左右脑的额部、颞部、顶部头皮区域的事件相关电位反应，这些事件相关电位效应分别是对言语音节/bi/和/gi/以及与其类似的非言语刺激的脑反应。被试婴儿在生日时被召回并接受一系列与认知相关的行为测试，包括麦卡锡儿童能力量表。辨别函数分析是采用 Molfese 和 Molfese（1985）提出的事件相关电位的区域对 720 平均 ERPs 波进行分类，将婴儿分成两组（与 1985 年 Molfese 和 Molfese 的高言语得分和低语言得分类似），分类准确度非常高，大约在高分组中准确性高达 68.6%，在低分组高达 69.7%。

在稍大婴儿的一项研究中，Molfese 和 Searock（1986）将这种预测性关系扩展到了婴儿对元音刺激的事件相关电位差异能否预见其 3 岁时的语言能力的问题。研究结果表明，事件相关电位波显示的 1 岁时能较好地辨析元音的婴儿，3 岁时在语言测试中的表现也会更好。所以，我们可以利用婴儿出生时及 1 岁时的事件相关电位来预见其 3 岁时的语言能力。该实验以及之前提到的实验都值得我们关注，因为它们说明针对不同被试婴儿、在不同年龄段测得的脑电位中有一些相对稳定的特殊区域。总之，从一系列研究中得出的这些数据明确表明，我们可以利用婴儿的 ERPs 来准确预测其今后的语言能力。

在最近的一项研究中，Molfese 和 Molfese（1997）发现新生儿 ERPs 与其今后语言能力的相关性会延续到学龄前期。他们记录了 71 名足月婴儿对 9 个辅音 - 元音组合的音节的 ERPs，这 9 个音节分为 ba、bi、bu、da、di、du、ga、gi 和 gu。电极位置和记录程序与 Molfese 在 1989 年所做的一项实验完全相同。这些被试婴儿 5 岁时接受了斯 - 比二氏智力测验。根据他们在该测验中的

言语智力得分，71 名被试者被分为两组：高分组共 62 人，得分高于 100 分；低分组共 9 人，得分低于 100 分（将 100 分设为折点是因为该测试的平均分为 100 分）。两组被试儿童出生前与围产期的情况以及社会经济地位都没有差别。使用辨别功能分析中，研究人员使用事件相关电位变量对被试者进行分组，而属于低分组的 9 名中有 8 名属于事件相关电位低分组（准确率为 88.9%），智力测试中属于高分组的 62 名中有 60 名属于事件相关电位高分组（准确率为 96.8%）。该研究说明利用新生儿对言语刺激的 ERPs 可以较为准确地预见他们的语言能力，预见结果与 5 岁时通过斯 - 比二氏测试得出的数据一致。

为什么言语感知对语言发展具有预见性

Molfese 和 Molfese（1997）提出了一个假设，他们认为上述研究结果说明言语和认知过程的发展基于感知机制。语音技能对于分析言语声音形式十分重要，行为学及电生理研究都表明新生儿和即将出生的胎儿就已经具备了一些语音技能（如根据发音部位来辨析言语声音的差别），而其他技能（如根据发音起始时间来辨析言语声音的差别）在婴儿期也得到了发展。婴儿不仅能够区分带有他们语言环境中发音特征的言语声音，他们对那些带有其他语言特征的声音也十分敏感（Eilers, Wilson, & Moore, 1977; Eimas et al., 1971; Molfese, 2000; Molfese & Molfese, 1979a, 1979b）。随着婴儿越来越关注其语言环境所特有的语音差异，这种对其他语言的敏感性也会发生改变，这种改变对语言习得有利。

学龄前儿童的语音能力明显有了进一步的发展，其最明显的表现就是他们能够把单音节词分为起始音和韵调，所以他们就能唱儿歌了（Vellutino & Scanlon, 1987; Goswami, 本书第六章）。到了上幼儿园的年龄，凭借其语音能力，他们能把多音节词分成各个音节。等到一年级时，他们就能够把单音节词分成各个音位了（Liberman et al., 1967）。就大多数儿童而言，他们基本的感知能力使他们能够以非常相似的方式利用语音能力来辨别环境中的各种刺激，并且凭借语音能力使语言及其相关能力得以发展。

然而对于有些儿童来说，他们的感知过程对环境因素的反应有别于大多数儿童。这种不同寻常的反应意味着他们今后会遇到各种障碍，因为我们已经知道在一些言语及阅读障碍中语音能力起着重要作用。比如，Kraus 及其同事（1996）测试了 90 名对照儿童和 91 名患有学习障碍和注意缺陷障碍的儿童。这些被试儿童的年龄为 6—15 岁，所有人在智力测试中的得分都高于 85 分，

但是在听力理解、视觉处理速度、阅读、拼写及词汇的听觉记忆方面却表现出了组间差异。两组被试儿童都能区分言语声音刺激，如 ba 和 wa 之间短时的细小差异，但是在区分言语刺激，如 ba 和 ga 时却发现了组间差异，Kraus 等人发现语言能力水平不等的儿童对上述言语声调的事件相关电位反应也不尽相同。其他研究人员利用行为范式也得出了类似的研究结果。比如，Breier 和同事（2001）通过使用对言语及非语声调标识的行为学任务，研究了 7—15 岁的儿童，其中包括阅读障碍患者、注意缺陷多动障碍（ADHD）患者、阅读障碍与注意缺陷多动障碍的共患病患者，以及正常儿童。与其他组相比，阅读障碍患儿的言语及非语标识能力较差，并且在语音处理测试中的表现也较差。

通过对阅读障碍易感儿童的研究，人们也发现了早期言语声调辨别能力与今后语言及阅读能力间的关系（Grigorenko，本书第五章）。Leppanen、Pihko、Eldund 和 Lyytinen（1999）以及 Pihko 和同事（1999）在实验中记录下了作为纵向样本的芬兰儿童对辅音加元音的语声刺激的事件相关电位反应，这些儿童都有阅读障碍家族病史。实验中他们还记录下脑对标准刺激和偏差刺激的反应以体现言语识别。通过对比脑对标准刺激和偏差刺激产生的不同反应，他们发现，与正常新生儿相比，阅读障碍易感新生儿在 590—625 毫秒和 715—755 毫秒两端潜伏期内其左半球的波幅明显减小。这些新生儿 6 个月时接受重新测试，其反应的组间差异依然存在。在之后的一项研究中，Guttorm 等人利用同一批被试新生儿在初生时的事件相关电位反应来预测其学龄前期的语言及言语记忆能力（Guttorm et al.，2003）。他们发现，新生儿受语声刺激所产生的不同的 ERPs 半球差异，能预测其 2 岁半及 3 岁半时接受词汇的能力以及 5 岁时的言语记忆能力。但是对于阅读障碍易感婴儿来说，其事件相关电位反应与其今后的语言及言语记忆能力无关。虽然研究间使用了不同范式来研究言语及言语声音的差异，但是研究结果都支持了一个假说，即早期的脑对语声的处理差异能预见今后的语言能力差异。

言语声音的脑反应和阅读能力

我们还不清楚为什么有些儿童具备语音处理能力，凭借这种能力他们能解码单词，拥有正常的阅读技能，而有些儿童却不具有这种能力或者说这种能力的发展相对迟缓，并因此出现了阅读困难。Fowler（1991）认为人在具备了最基本的语言和认知能力之后其阅读能力才开始发展。早期的认知能力包括：

(1) 对词汇、数字及其他口述内容的短时记忆；(2) 特定早期语言能力（包括发音长度、接受性词汇和表达性词汇）；(3) 迅速、连续的识别能力（识别照片中的物体、字母、数字及颜色刺激物），研究人员发现这些早期的认知能力可以有效鉴别儿童是否具有良好的阅读能力（Catts，1989；Fowler，1991；Gathercole，Willis，Emslie，& Baddeley，1991；Sawyer，1992；Scarborough，1990；Scarborough & Dobrich，1990；Silva，McGee，& Williams，1984）。阅读能力虽然以认知能力的发展为基础，但也不完全依赖于此，因为从本质上讲，智商水平并不一定是阅读能力的决定因素（Siegel，1989，1992；Stanovich，1988）。

其他研究人员认为，语言经历如押韵和字声游戏（如有些家庭开展的文字和阅读游戏）以及儿童生活环境中的其他因素，在培养他们语言发展以及进行字词阅读所必需的读写能力的发展上起着关键作用（Bradley & Bryant，1983，1985；Lonigan，Anthony，Bloomfield，Dyer，& Samwel，1999；Share，Jorm，Maclean，Matthews，& Waterman，1983）。另有一些研究人员认为，听觉处理能力对于阅读能力的正常发展起重要作用。比如，Tallal 及其同事（1996）认为患有阅读障碍的儿童无法处理快速呈现的复杂听力信号，但是当这些信号的呈现速度放缓时，他们就能够处理了。虽然有研究人员通过对患有阅读障碍的成人和正常成人的研究发现支持了该观点（Hari & Renvall，2001），但是其他研究人员认为，阅读障碍患儿的听觉处理困难只是言语相关处理问题而不是一般的听觉处理问题（Mody，Studdert-Kennedy，& Brady，1997）。事实上，越来越多的研究者认为，阅读障碍患儿一般都伴有语音处理能力缺陷和其他语言能力缺陷。

我们已经通过几项纵向研究探讨了言语感知与阅读能力间的关系。Molfese 研究了新生儿的 ERPs 是否可以预测他们 8 岁时的阅读能力。研究中，Molfese 记录了 48 名被试新生儿左右大脑的额部、颞部、顶部头皮区域对语音刺激（/bi/和/gi/）及非语音刺激（语音刺激的同系物）的听觉 ERPs。之后的 8 年中，这些被试婴儿在他们每年生日前后 2 周内都接受了一系列语言、阅读和一般认知能力测试。当这些被试婴儿 8 岁时，Molfese 根据他们在阅读测试和智力测试中的表现将其分为三组：17 名被试儿童的智力得分达到了平均水平，但阅读能力低于平均分，表现出阅读障碍；7 名被试儿童的智力得分及阅读能力都低于平均分，表现为阅读能力低下；其余的 24 名被归为对照组。在一项前瞻性分析中，研究人员对新生儿事件相关电位变量根据 Molfese 和 Molfese（1985）早前确认的事件相关电位区域来进行检测，以确定其波形区的潜伏期和波幅。然后在儿童 8 岁时这些波峰潜伏期和波幅都作为独立的变量，在判别

函数分析被用于对儿童阅读能力进行分类。结果表明，婴儿事件相关电位的两个成分与其8岁时的阅读评分紧密相关（见图8－1）。这两个成分为由音节/gi/诱发的在右颞和左侧额部引发的两个波峰的潜伏期。有趣的是，右颞部的反应已经研究证实可作为在儿童5岁时语言运用能力的预测。

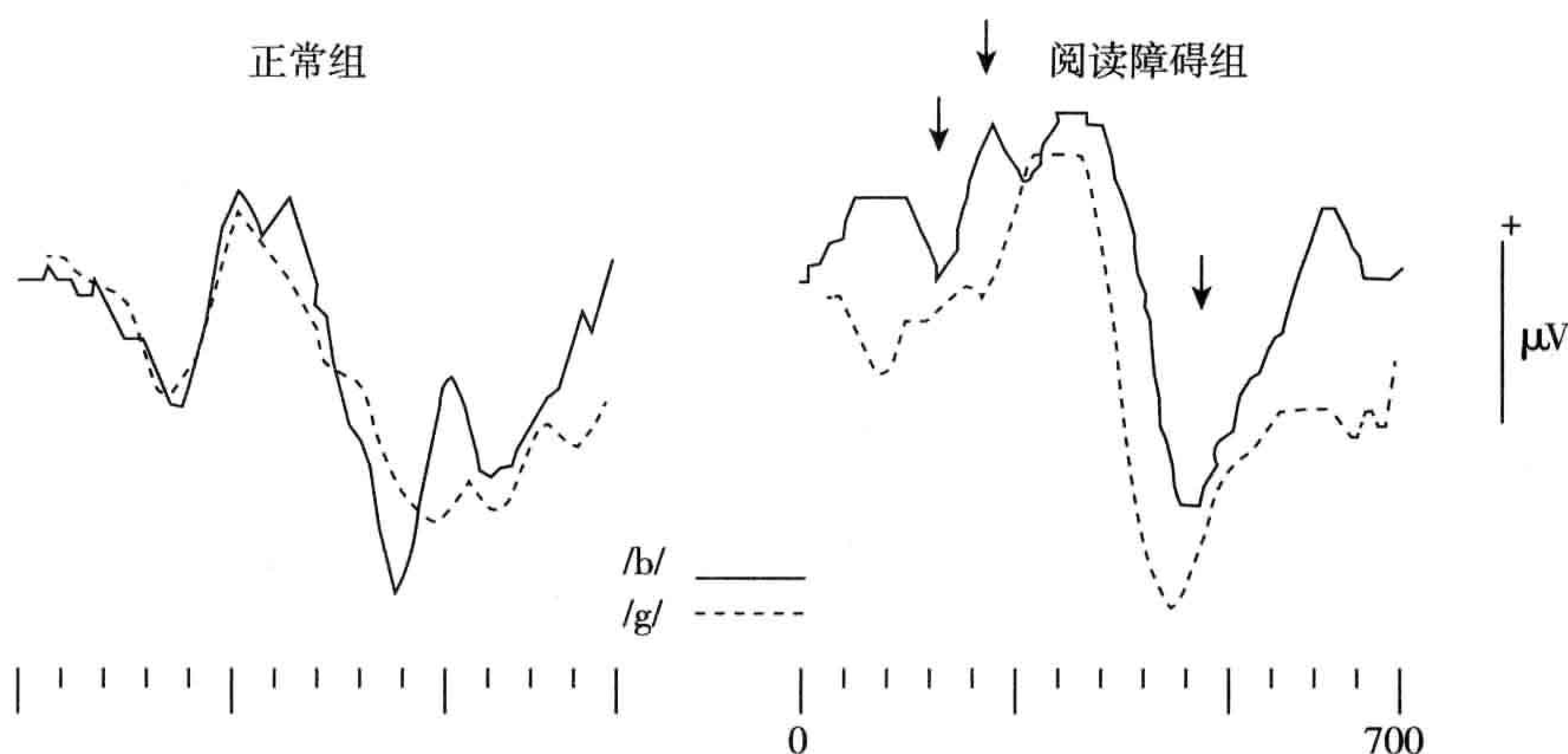


图8－1　在额部、颞部、顶部记录的有b（实线）和g（虚线）辅音元音组合引发的听觉诱发电位，记录了8岁时阅读能力正常的24名新生儿和有阅读能力障碍的另外24名儿童（低于Wide Range Achievement Test－3测试1.5个标准差的）。箭头表示两组被试对声音刺激的ERP的最大差异。220毫秒内源性负波在正常儿童中波幅更高，然而阅读障碍的患者在260毫秒左右的正波较小，475毫秒的负波较高；整个波段的时间是刺激呈现后700毫秒，电压向上为正，定标2.5 μv。

Molfese、Molfese和Modglin（2001）对他们在2000年发布的一项研究作了随访，他们研究了两种利用事件相关电位及行为数据来预测8岁时阅读能力的方法。研究数据来自一项纵向研究中的96名被试儿童，数据包括被试儿童出生时对语声刺激的事件相关电位反应，及被试儿童3岁时在语言、短时记忆、家庭中开展的以孩子为中心的语言及阅读活动中的得分。研究的目的是判断并比较这些方法对预测阅读分组和阅读得分的有效性。总体上讲，研究发现相同的变量既影响了区别阅读组的结果，也影响了预测阅读得分，但是在影响总方差的因素中存在较大的差异。判别函数分析（65%—69%，根据测试的模型的变量）与回归分析相比（15%—19%，根据测试的模型的变量）其变异性更大。重要的是，如果不考虑测试模式与分析方法，事件相关电位与语言、记忆及家庭环境这些变量相比具有更高的差异。进一步讲，这两组儿童3—7岁测量的事件相关电位增长曲线分析显示了基于感知和听觉信息处理过程差异的生物学证据，这些事件相关电位变化（见图8－2）反映了儿童8岁

时在阅读熟练度上的组间差异。

结论

在过去的30年里，我们对脑和言语感知能力的研究收获颇丰。通过我们及其他研究者的实验，我们知道婴儿出生时以及以后记录下的对语声刺激的事件相关电位反应能有效预测其学龄前和小学初期的语言能力和阅读能力。这些

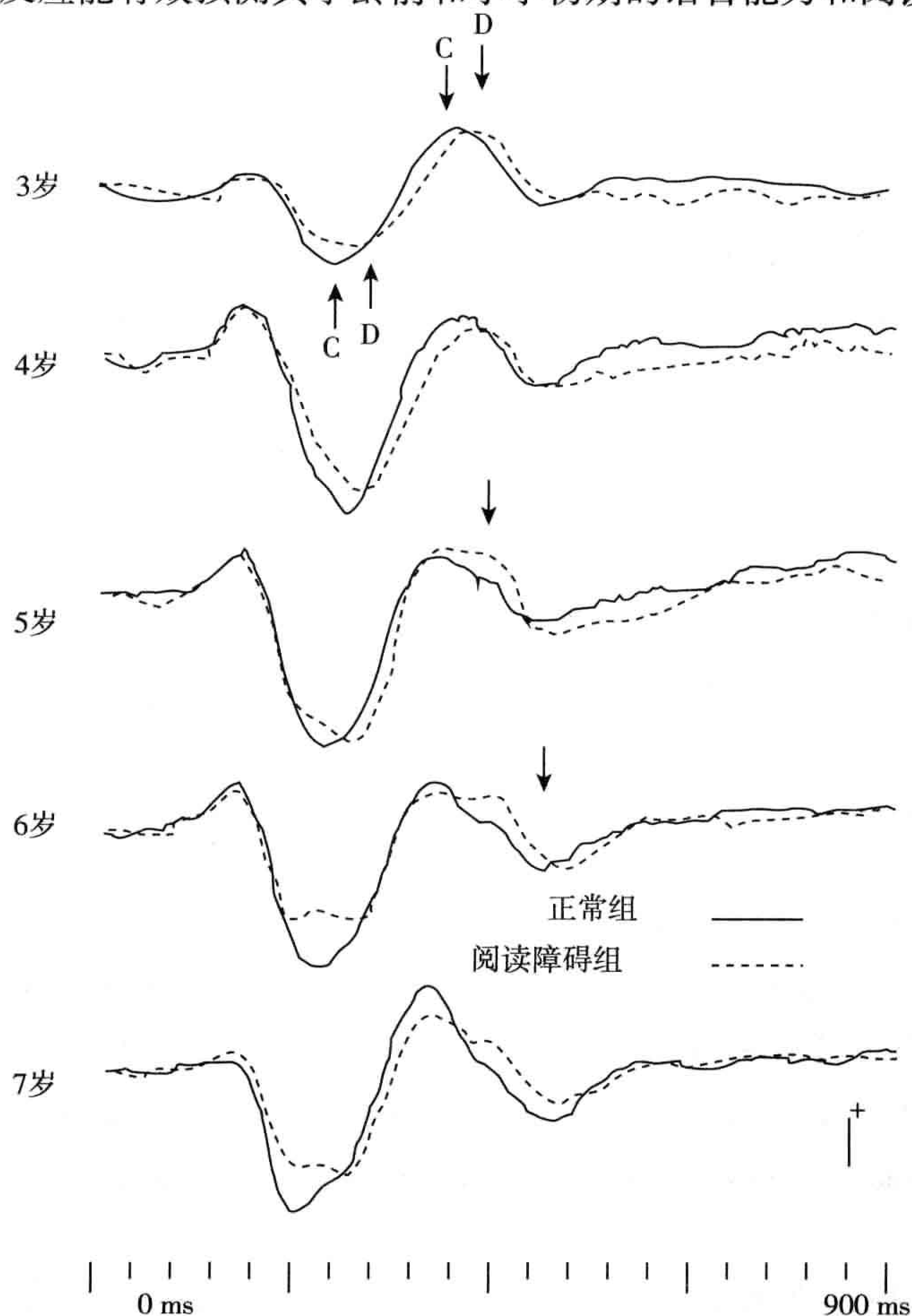


图8－2　分别记录了24名8岁时阅读能力正常的儿童在3—7岁时包括额部、颞部、顶部电极部位听觉诱发电位（实线）的平均值，和24名阅读能力明显受损的儿童3—7岁时包括额部、颞部、顶部电极部位听觉诱发电位（虚线）的平均值，从出生后到学龄早期两组间的波幅变化存在差异。波段的时间是刺激呈现后900毫秒，电压是向上为正，定标是2.5 μV。

发现使我们可以根据 ERPs 和行为测评技术及早鉴别出语言及阅读障碍易感儿童。如果我们能在婴儿期或是学龄前期进行准确鉴别，那么我们就能够更早地对这些儿童进行干预。如果这些早期的干预针对关键的语音技能，那么我们就有可能缓解甚至消除日后可能出现的认知缺陷。早期干预能为缓解认知能力发展过程中可能出现的缺陷赢得时间。鉴于早期神经认知系统的可塑性，我们很有可能利用早期干预在认知障碍的治疗上取得重大突破。按照这种观点，有效的干预方法即强化语音能力，如词素的断开与整合以及字母训练（字母名称和字母读音），这些方法已经被用于幼儿园孩子身上且有助于其阅读能力的提高（Ball & Blachman，1991；Bradley & Bryant，1985；Oudeans，2003）。我们在设计新的干预方式时，应将干预方式与脑及行为测评技术相结合，因为后者可以准确地鉴别出言语和阅读障碍易感儿童，所以今后的研究还必须包括对事件相关电位成分进行早期识别和干预，来决定这些方法能否有效地提高易感儿童的言语和语言能力。

致谢

本项工作得到美国国家儿童健康与人类发展研究所（No. R01 - HD17860）和美国教育部（基金号 R215K000023，R215R990011）的支持。

参考文献

Andrews Espy，K.，Molfese，D.，Molfese，V.，& Modglin，A.（2004）. Development of auditory event-related potentials in young children and relations to wordlevel reading abilities at age 8 years. *Annals of Dyslexia*，54，9 – 38.

Aram，D.，& Kamhi，A.（1982）. Perspectives on the relationship between phonological and language disorders. *Seminars in Speech*，*Language and Hearing*，3，3 – 22.

Ball，E. W.，& Blachman，B. A.（1991）. Does phoneme awareness training in kindergarten make a difference in early word recognition and developmental spelling? *Reading Research Quarterly*，26，49 – 66.

Bishop，D.（1997）. *Uncommon understanding*：*Development and disorders of language comprehension in children.* Hove，UK：Psychology Press.

Bradley，L.，& Bryant，P.（1983）. Categorizing sounds and learning to

read: A causal connection. *Nature*, 30, 419 - 421.

Bradley, L., & Bryant, P. (1985). *Rhyme and reason in reading and spelling*. Ann Arbor: University of Michigan Press.

Brazelton, T. (1973). Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Clinics in Developmental Medicine*, 50. London: Heinemann.

Breier, J., Gray, L., Fletcher, J., Diehl, R., Klass, P., Foorman, B., et al. (2001). Perception of voice and tone onset time continua in children with dyslexia with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Experimental Child Psychology*, 80, 245 - 270.

Butler, B., & Engel, R. (1969). Mental and motor scores at 8 months in relation to neonatal photic responses. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 11, 77 - 82.

Cacioppo, J., Tassinary, L., & Berntson, G. (Eds.). (2000). *Handbook of psychophysiology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Camarata, S. (1995). A rationale for naturalistic speech intelligibility intervention. In M. E. Fey, J. Windsor, & S. F. Warren (Eds.), *Language intervention: Preschool through the elementary years* (pp. 63 - 84). Baltimore: Brookes.

Catts, H. W. (1989). Phonological processing deficits and reading disabilities. In A. Kamhi & H. Catts (Eds.), *Reading disabilities: A developmental language perspective* (pp. 101 - 132). Boston: Allyn & Bacon.

Catts, H. W. (1996). Defining dyslexia as a developmental language disorder: An expanded view. *Topics in Language Disorders*, 16 (2), 14 - 29.

Cheour, M., Alho, K., Ceponiene, R., Reinikainen, K., Sainio, K., Pohjavuori, M., et al. (1998). Maturation of mismatch negativity in infants. *International Journal of Psychophysiology*, 29, 217 - 226.

Cheour, M., Ceponiene, R., Lehtokoski, A., Luuk, A., Allik, J., Alho, K., et al. (1998). Development of language-specific phoneme representations in the infant brain. *Nature Neuroscience*, 1, 351 - 353.

Cheour, M., Martynova, O., Naatanen, R., Erkkola, R., Sillanpaa, M., Kero, P., et al. (2002). Speech sounds learned by sleeping newborns. *Nature*, 415, 599 - 600.

Chomsky, N. (1957). *Syntactic structures*. The Hague: Mouton.

Chomsky, N., & Halle, M. (1968). *The sound pattern of English*. New

York: Harper & Row.

Dehaene-Lambertz, G., & Peña, M. (2001). Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *NeuroReport*, 12, 3155 – 3158.

Dehaene-Lambertz, G., Peña, M., Christophe, A., & Landrieu, P. (2004). Phoneme perception in a neonate with a left sylvian infarct. *Brain and Language*, 88, 26 – 38.

Dennis, M., & Whitaker, H. (1976). Language acquisition following hemidecortication: Linguistic superiority of the left over the right hemisphere. *Brain and Language*, 3, 404 – 433.

Dunn, L. (1965). *Peabody Picture Vocabulary Test.* Circle Pines, MN: American Guidance Service.

Eilers, R., Wilson, W., & Moore, J. (1977). Developmental changes in speech discrimination in infants. *Journal of Speech and Hearing Research*, 20, 766 – 780.

Eimas, P. D., Siqueland, E., Jusczyk, P., & Vigorito, J. (1971). Speech perception in infants. *Science*, 171, 303 – 306.

Engel, R., & Fay, W. (1972). Visual evoked responses at birth, verbal scores at three years, and IQ at four years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 14, 283 – 289.

Engel, R., & Henderson, N. (1973). Visual evoked responses and IQ scores at school age. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 15, 136 – 145.

Fletcher, J. M., Foorman, B. R., Shaywitz, S. E., & Shaywitz, S. A. (1999). Conceptual and methodological issues in dyslexia research: A lesson for developmental disorders. In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Neurodevelopmental disorders* (pp. 271 – 305). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Fowler, A. E. (1991). How early phonological development might set the stage for phoneme awareness. In S. A. Brady & D. P. Shankweiler (Eds.), *Phonological processes in literacy: A tribute to Isabelle Y. Liberman* (pp. 97 – 118). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Fraser, C., Bellugi, U., & Brown, R. (1963). Control of grammar in imitation, comprehension, and production. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 2, 121 – 135.

Gathercole, S. E., Willis, C., Emslie, H., & Baddeley, A. D. (1991).

The influences of number of syllables and wordlikeness on children's repetition of nonwords. *Applied Psycholinguistics*, 12, 349 – 367.

Guttorm, T. K. , Leppänen, P. H. T. , Eklund, K. M. , Poikkeus, A. -M. , Lyytinen, P. , & Lyytinen, H. (2003). *Brain responses to changes in vowel duration measured at birth predict later language skills in children with familial risk for dyslexia.* Manuscript submitted for publication.

Hari, R. , & Renvall, H. (2001). Impaired processing of rapid stimulus sequences in dyslexia. *Trends in Cognitive Science*, 5, 525 – 532.

Henderson, N. , & Engel, R. (1974). Neonatal visual evoked potentials as predictors of psychoeducational testing at age sever. *Developmental Psychology*, 10, 269 – 276.

Jasper, H. (1958). The ten-twenty system of the International Federation of Societies for Electroenecphalography: Appendix to report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Journal of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371 – 375.

Jenkins, J. , & Palermo, D. (1964). Mediation processes and the acquisition of linguistic structure. In U. Bellugi & R. Brown (Eds.), *The acquisition of language* (pp. 141 – 169). *Monograph of the Society for Research in Child Development*, 29.

Jensen, D. R. , & Engel, R. (1971). Statistical procedures for relating dichotomous responses to maturation and EEG measurements. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 30, 437 – 443.

Kraus, N. , McGee, T. J. , Carrell, T. D. , Zecker, S. G. , Nicol, T. G. , & Koch, D. B. (1996). Auditory neurophysiologic responses and discrimination deficits in children with learning problems. *Science*, 273, 971 – 973.

Kuhl, P. K. , & Miller, J. D. (1975). Speech perception by the chinchilla: Voicedvoiceless distinction in alveolar plosive consonants. *Science*, 190, 69 – 72.

Kuhl, P. K. , & Padden, D. M. (1983). Enhanced discriminability at the phonetic boundaries for the place feature in macaques. *Journal of the Acoustical Society of America*, 73, 1003 – 1010.

Lenneberg, E. (1967). *Biological foundations of language.* New York: Wiley.

Leppanen, P. , Pihko, E. , Eklund, K. , & Lyytinen, H. (1999). Cortical responses of infants with and without a genetic risk for dyslexia: Ⅱ. Group

effects. *NeuroReport*, 10, 969 –973.

Liberman, A. M. , Cooper, F. S. , Shankweiler, D. , & Studdert-Kennedy, M. (1967). Perception of the speech code. *Psychological Review*, 74, 431 –461.

Lonigan, C. J. , Anthony, J. L. , Bloomfield, B. G. , Dyer, S. M. , & Samwel, C. S. (1999). Effects of two shared-reading interventions on emergent literacy skills of at-risk preschoolers. *Journal of Early Intervention*, 22, 306 –322.

Martynova, O. , Kirjavainen, J. , & Cheour, M. (2003). Mismatch negativity and late discriminative negativity in sleeping human newborns. *Neuroscience Letters*, 340, 75 –78.

McCarthy, D. (1972). *Manual for the McCarthy Scales of Children's Abilities.* New York: Psychological Corporation.

Mody, M. , Studdert-Kennedy, M. , & Brady, S. (1997). Speech Perception deficits in poor readers: Auditory processing or phonological coding? *Journal of Experimental Child Psychology*, 64, 199 –231.

Molfese, D. L. (1972). *Cerebral asymmetry in infants, children and adults: Auditory evoked responses to speech and music stimuli.* Unpublished doctoral dissertation, Pennsylvania State University, University Park.

Molfese, D. L. (1978). Neuroelectrical correlates of categorical speech perception in adults. *Brain and Language*, 5, 25 –35.

Molfese, D. L. (1980). Hemispheric specialization for temporal information: Implications for the perception of voicing cues during speech perception. *Brain and Language*, 11, 285 –299.

Molfese, D. L. (1989). The use of auditory evoked responses recorded from newborns to predict later language skills. In N. Paul (Ed.), *Research in infant assessment* (Vol. 25, No. 6, pp. 47 –62). White Plains. NY: March of Dimes.

Molfese, D. L. (2000). Predicting dyslexia at 8 years using neonatal brain responses. *Brain and Language*, 72, 238 –245.

Molfese, D. L. , Freeman, R. , & Palermo, D. (1975). The ontogeny of lateralization for speech and nonspeech stimuli. *Brain and Language*, 2, 356 –368.

Molfese, D. L. , & Hess, T. M. (1978). Speech perception in nursery school age children: Sex and hemispheric differences. *Journal of Experimental Child Psychology*, 26, 71 –84.

Molfese, D. L., Laughlin, N. K., Morse, P. A., Linnville, S., Wetzel, F., & Erwin, R. (1986). Neuroelectrical correlates of categorical perception for place of articulation in normal and lead-treated rhesus macaques. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 680 – 696.

Molfese, D. L., & Molfese, V. J. (1979a). Hemisphere and stimulus differences as reflected in the cortical responses of newborn infants to speech stimuli, *Developmental Psychology*, 15, 505 – 511.

Molfese, D. L., & Molfese, V. J. (1979b). Infant speech perception: Learned or innate? In H. Whitaker & H. Whitaker (Eds.), *Advances in neurolinguistics* (Vol. 4, pp. 225 – 240). New York: Academic Press.

Molfese, D. L., & Molfese, V. J. (1983). Development of symmetrical and asymmetrical hemisphere responses to speech sounds: Electrophysiological correlates. In E. Lasky & J. Katz (Eds.), *Central auditory processing disorders: Problems of speech, language and learning* (pp. 69 – 89). Baltimore: University Park Press.

Molfese, D. L., & Molfese, V. J. (1985). Electrophysiological indices of auditory discrimination in newborn infants: The bases for predicting later language development. *Infant Behavior and Development*, 8, 197 – 211.

Molfese, D. L., & Molfese, V. J. (1986). Psychophysical indices of early cognitive processes and their relationship to language. In J. E. Obrzut & G. W. Hynd (Eds.), *Child neuropsychology: Vol. 1. Theory and research* (pp. 95 – 115). New York: Academic Press.

Molfese, D. L., & Molfese, V. J. (1997). Discrimination of language skills at five years of age using event related potentials recorded at birth. *Developmental Neuropsychology*, 13, 135 – 156.

Molfese, D. L., Molfese, V. J., & Pratt, N. L. (in press). The use of event-related evoked potentials to predict developmental outcomes. In M. de Haan (Ed.), *Infant EEG and event-related potentials*. Hove, UK: Psychology Press.

Molfese, D. L., Papanicolaou, A., Hess, T. S., & Molfese, V. (1979), Neuroelectrical correlates of semantic processes. In H. Beglciter (Ed.), *Evoked brain potentials and behavior*. New York: Plenum Press.

Molfese, D. L., & Searock, K. (1986). The use of auditory evoked responses at one year of age to predict language skills at 3 years. *Australian Journal of*

Communication Disorders, 14, 35 –46.

Molfese, V. J. , Molfese, D. L. , & Modglin, A. (2001). Newborn and preschool predictors of second grade reading scores: An evaluation of categorical and continuous scores. *Journal of Learning Disabilities*, 34, 545 –554.

Molfese, V. J. , Yaple, K. , Helwig, S. , Harris, L. , & Connell, S. (1992). StanfordBinet Intelligence Scale (4th ed.): Factor structure and verbal subscale scores for three year olds. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 10, 47 –58.

Morse, P. A. , Molfese D. L. , Laughlin, N. K. , Linnville, S. , & Wetzel, W. F. (1987). Categorical perception for voicing contrasts in normal and lead-treated rhesus monkeys: Electrophysiological indices. *Brain and Language*, 30, 63 –80.

Morse, P. A. , & Snowdon, C. (1975). An investigation of categorical speech discrimination by rhesus monkeys. *Perception and Psychophysics*, 17, 9 –16.

Oudeans, M. (2003). Integration of letter-sound correspondences and phonological awareness skills of blending and segmenting: A pilot study examining the effects of instructional sequence on word reading for kindergarten children with low phonological awareness. *Learning Disabilities Quarterly*, 26, 258 –280.

Papanicolaou, A. C. (1998). *Fundamentals of functional brain imaging: A guide to the methods and their applications to psychology and behavioral neurosciences.* Netherlands: Swets & Zeitlinger.

Pinko, E. , Leppanen, P. H. , Eklund, K. M. , Cheour, M. , Guttorm, T. K. , & Lyytinen, H. (1999). Cortical responses of infants with and without a genetic risk for dyslexia: I. Age effects. *NeuroReport*, 10, 901 –905.

Reese, H. , & Lipsitt, L. (1970). *Experimental child psychology* (pp. 425 –477). New York: Academic Press.

Rockstroh, B. , Elbert, T. , Birbaumer, N. , & Lutzenberger, W. (1982). *Slow brain potentials and behavior.* Baltimore: Urban-Schwarzenberg.

Sawyer, D. (1992). Language abilities, reading acquisition, and developmental dyslexia: A discussion of hypothetical and observed relationships. *Journal of Learning Disabilities*, 25, 82 –95.

Scarborough, H. (1990). Very early language deficits in dyslexic children.

Child Development, 61, 1728 – 1743.

Scarborough, H. , & Dobrich, W. (1990). Development of chidren with early language delay. *Journal of Speech and Hearing Research*, 33, 70 – 83.

Share, D. , Jorm, A. , Maclean, R. , Matthews, R. , & Waterman, B. (1983). Early reading achievement, oral language ability, and a child's home background. *Australian Psychologist*, 18, 75 – 87.

Siegel, L. (1989). IQ is irrelevant to the definition of learning disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 22, 469 – 486.

Siegel, L. (1992). Dyslexia v. poor readers. Is there a difference ? *Journal of Learning Disabilities*, 25, 618 – 629.

Silva, P. , McGee, R. , & Williams, S. (1984). A seven year follow-up study of the cognitive development of children who experienced common perinatal problems. *Australian Pediatric Journal*, 20, 23 – 28.

Stanovich, K. (1988). Explaining the differences between dyslexic and the gardenvariety poor reader: The phonological core variable difference model. *Journal of Learning Disabilities*, 21, 590 – 604.

Tallal, P. , Miller, S. , Bedi, G. , Byma, G. , Wang, X. , Nagarajan, S. , et al. (1996). Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*, 271, 81 – 84.

Templin, M. (1957). *Certain language skills in children.* University of Minnesota Institute of Child Welfare Monograph Series 26. Minneapolis: University of Minnesota Press.

Travis, L. E. (1931). *Speech pathology: A dynamic neurological treatment of normal speech and speech deviations.* New York: Appleton.

Vellutino, F. , & Scanlon, D. (1987). Phonological coding: Phonological awareness, and reading ability: Evidence from a longitudinal and experimental study. *Merrill-Palmer Quarterly*, 33, 321 – 363.

第九章

数感和发展性计算障碍

Anna J. Wilson
Stanislas Dehaene

Claire 现年 8 岁，就读小学二年级，最近参加了由我们开办的计算困难学习辅导班。她智商中等，对学习有一定的兴趣，注意力也比较集中，但她的学业成绩却不甚理想，数学更糟。这和她的阅读能力似乎关系不大，因为其阅读速度和正常人无异，在理解能力上有所欠缺，但即便接受了针对性的辅导，她在数学方面也没有明显的进步。我们的测试结果表明她在基本数字技能的掌握上远远落后于同龄人：在计算上，特别是位值理解和个位数的加减运算能力相对滞后。在做个位数的加减运算时，即使费力地借助了数手指的方式，其最终运算结果的准确率也只有 80% 和 40%。

Claire 是一个典型的发展性计算障碍（developmental dyscalculia）病例。我们一般将发展性计算障碍定义为由脑功能特异性损害引起的一种数学能力障碍（Kosc，1974；Shalev & GrossTsur，1993，2001）。该定义与《精神疾病的诊断和统计手册》第四版中关于"数学疾病"（mathematics disorder）（DSM－Ⅳ；美国精神病学协会，1994）和"数学学习能力缺失"（mathematical learning disabilities）（Geary，1993，2004）的定义非常相似。由于这些概念的相似性，在 Butterworth（2005a，2005b）之后，我们常常将上述三种说法视为一个等同的概念。

发展性计算障碍是一个专业性的难题，它给人们的实际生活带来了一定的影响（Rivera-Batiz，1992）。和它的同类疾病发展性阅读障碍（developmental

dyslexia）相比，尽管它们在发病率上趋于相似，都在3%—6%（Badian，1983；Gross-Tsur，Manor，& Shalev，1996；Kosc，1974；Lewis，Hitch，& Walker，1994），但发展性计算障碍却较少得到诊断、研究和治疗。我们对发展性计算障碍的忽视，一部分原因在于数字认知的神经基础机制知识的研究发展滞后于阅读认知的发展。随着对数字认知领域研究的不断深入，我们在计算障碍的认知神经科学方面也进行了深入和广泛的研究，一些科研小组正着手于与计算障碍有关的认知特征、脑基础和遗传学方面的研究。

核心缺失假说

虽然计算障碍研究比阅读障碍研究起步晚20年，但这个研究上的滞后也给我们带来了契机：通过研究两者的相似性，我们可以加快对计算障碍的研究。目前我们已经在两者之间找到了一个重要的、有趣的相似点，那就是我们要在这一章中详加论述的“核心缺失”。核心音韵缺失假说（the core phonological deficit hypothesis）在阅读障碍研究领域被广泛接受（Goswami，2003，本书第六章；Grigorenko，本书第五章），它使我们在预防和治疗阅读障碍的研究上取得了很多进展（Eden，2002；Tallal，1996；Temple，2003）。更为重要的是，这个假说本身就有悖于常理——谁能理解通过训练儿童的辨音能力提高其阅读水平呢？但是，随着我们对阅读过程中脑环路的了解，尤其是对语音这个在阅读过程中甚至是在娴熟的阅读者的阅读过程中都持续扮演重要角色的因素的认识，我们现在已经证实了这个假说。

那么，计算障碍会不会也存在一个类似的核心缺失呢？尽管我们对其行为学上的表现认识还不够透彻，但到目前为止，我们对成人数字认知的脑功能回路知识是相当清楚的。有人认为数字认知能力的核心是“数感”，“数感”是一种简称，是指我们快速理解、估算和操控数字的能力（Dehaerie，1997，2001）。我们现在有一个似乎真实的可候选的数感的神经中枢的基础部位：一个顶叶皮层的特殊区域，即顶内沟水平部分（horizontal intraparietal sulcus，HIPS），基于神经影像学研究成果，我们认为顶内沟水平部分起着类似于空间映射或“数字行”的数字非言语表征作用（Dehaene，Piazza，Pinel，& Cohen，2003）。

通过研究正常成人的神经系统，我们可以更好地认识计算障碍儿童在神经系统上存在的缺陷。事实上，一些特殊教育领域（Gersten & Chard，1999；Robinson，Menchetti & Torgesen，2002）和数字认知领域（Butterworth，1999）

的专家学者先前就曾提出一个行为假说，他们认为数感缺乏会引起一些类型（如果不是全部的话）的计算障碍。在此基础上，本章提出一个神经机制假说：HIPS 的功能和结构性损害，以及 HIPS 与其他数字认知区域联系上的功能和结构性损害有可能会引起一些类型（如果不是全部的话）的计算障碍。本章我们将详细探讨该假说的支撑依据。

一个补充性假说：计算障碍的多种亚型假说

正如提出和讨论核心缺乏假说一样，我们在此将提出并讨论计算障碍的多种可能性病因假说。尽管大多数计算障碍儿童的病因是数感损伤，但也不能据此排除其他病因的存在。关于计算障碍病因的假说有以下几种来源：成人神经影像学的文献、发育研究方面的文献和关于计算障碍亚型教育性的研究。举个例子，在成人神经文献中我们发现了一种“数感”型失算症，该症患者完全不能理解数字所传达的意义。此外，也发现了一种“数字事实检索性”失算症，该症患者能够理解数字所传达的意义，却无法从记忆中提取基本的加乘事实，从而不得不对这些数据进行重新运算，过程烦琐可想而知；更糟糕的是，他们有时会在记忆中提取错误的加乘事实而并不自知（Dehaene & Cohen, 1997）。本章我们也将探讨发展性计算障碍亚型（如“数字事实检索”型失算症）的相关支撑依据。

本章概要

首先我们讨论了一些成人获得性计算障碍（adult-acquired dyscalculia）的案例，回顾了获得性计算障碍下数字认知系统的相关研究文献。接着我们概述了发展性数字认知文献。通过研究这两方面文献，我们能够更好地认识发展性计算障碍可能存在的亚型及其病因。接下来我们将深入地讨论发展性计算障碍的诊断、特征及常见的共患疾病，以及亚型研究对我们的启示。然后我们讨论这些文献支持我们的假说的程度，尤其是相关的行为学和神经学证据对数感缺乏的支撑度。最后，我们讨论将来的研究方向、该假说对于教育的意义以及如何在实验室中设计数感治疗软件。

成人的数字认知

成人的数字认知中有两个重要的研究点，对这两点展开研究有助于我们更好地认识发展性计算障碍的可能病因。第一个是对获得性计算障碍（在此我们称之为失算症）的神经心理学研究，它和发展性计算障碍（在此我们称之为计算障碍）可能有着类似的病因和病征。第二个是对成人脑中正常数字认知回路功能的研究，该研究有助于我们找到导致发展性计算障碍的具体损伤（回路上的损伤）。

获得性计算障碍或失算症：损伤证据

成人神经心理学研究发现下顶叶损伤会导致失算症（Acalculia）（详见 Cohen，Wilson，Izard，& Dehaene，待发表）。我们常将失算症和古茨曼综合征（Gerstmann syndrome）联系在一起，失算是古茨曼综合征的一个典型症状。此外，该综合征还包括其他一些症状，如左右失认、失写和手指失认（Gerstmann，1940）。古茨曼综合征通常是由左角回周边区域的损伤引起的（Jackson & Warrington，1986；Rosselli & Ardila，1989）。不同患者，其病症也可能存在差异，上述四个症状并不一定会同时出现在一个患者身上。

Dehaene 和 Cohen（1997）研究了两个失算症病例：病人 MAR 和病人 BOO。通过研究，发现失算症存在两种相分离的亚型："数感"型失算症（"number sense" type acalculia）和"言语记忆"型失算症（"verbal memory" type acalculia）。病人 MAR 是个左利手，伴右侧顶叶损伤和古茨曼综合征，在完成数字操控任务（如比较数字大小、划分数轴和减法运算）时表现较差。病人 BOO 是个右利手，伴左侧皮质下损伤。与病人 MAR 不同，病人 BOO 在完成上述任务时并没碰到较大困难，但在完成言语型或记忆相关型数字任务（如乘法运算）时，却表现出很大困难。最近，Lemer、Dehaene、Spelke、Cohen（2003），Cappeletti、Butterworth 和 Kopelman（2001），以及 Delazer、Karner、Zamarian、Donnemiller 和 Benke（2006）等人也报告了类似的病例。

由于失算症和发展性计算障碍在一定程度上具有较为相似的病因及临床表现，因此通过研究失算症相关文献，我们可以得到以下两个关于发展性计算障碍的假说：(1) 计算障碍存在不同类型，例如，"数感"型计算障碍和"言语记忆"型计算障碍是两个典型的类型。(2)"数感"型计算障碍可能与顶下小

叶（尤其是角回）受损有关。下面我们一起来看看相关的成人影像学文献是如何支持以上两个假说的，并为精确定位其解剖位置的假说提供进一步的佐证。

影像学证据：数感和水平顶内沟

早期 PET 成像研究发现，人在处理数字任务时，其顶叶皮层处于激活状态（Dehaene，1996；Pesenti，Thioux，Seron & de Voider，2000；Zago，2001），尽管神经心理学文献希望能够发现数字操控任务和机械记忆任务在激活脑区上的差异，但是只有一篇文献（Dehaene，1996）支持这一观点。

后来的功能磁共振成像研究在精准度上比 PET 有了不少提升，Dehaene 及同事（2003）通过对神经心理学文献中现有数据进行的综合分析，提出了一个更为精确的定位假说，他们确认了顶叶中参与数字信息表征和处理的三个不同区域（见插图 9－1）。其中左角回——典型的古茨曼综合征中心受损区——在言语型数字任务（如乘法运算和精确的加法运算）中的激活较多（Chochon，Cohen，van de Moortele，& Dehaene，1999；Dehaene，Spelke，Pinel，Stanescu & Tsivkin，1999；Lee，2000）；顶上叶后部（PSPL）在要求空间注意力转移的数字任务（如近似值计算、减法运算或是数值比较）中被激活（Dehaene，1999；Lee，2000；Pinel，Dehaene，Riviere，& Le Bihan，2001）。

而水平顶内沟在核心计算处理或是数感型任务（如数值比较、估算、减法运算和近似值计算）中有更多的激活（Chochon，1999；Dehaene，1999；Lee，2000）。后来的几项成像研究也更加深入地证实了水平顶内沟在数字信息表征中的核心作用（Eger，Sterzer，Russ，Giraud，& KIeinschmidt，2003；Pinel，Piazza，Le Bihan，& Dehaene，2004）；此外，Piazza、Izard、Pinel、Le Bihan 和 Dehaene（2004）在最近的一项研究中，通过功能磁共振成像适应范式发现，功能磁共振成像适应信号在人类水平顶内沟中记录到的调谐曲线与猴子脑中对应区域单神经元中所记录到的调谐曲线非常相似（Nieder & Miller，2004）。

综上所述，神经成像和神经心理研究都给了我们启示，让我们能够得到以下假说：顶下小叶与计算障碍有关；计算障碍有不同亚型。数感型计算障碍和水平顶内沟损伤（功能性或结构性）有关；言语型计算障碍和角回损伤有关；空间注意力型计算障碍与顶上叶后部损伤有关。

但是，值得注意的是，我们只是在理论上对这些亚型进行区分，在实际病

例中，我们很难对不同亚型进行明确的区分。这主要有以下两个原因：一是在个体发展中，某个数字系统损伤往往会影响其他数字系统的正常发展，即使这种影响作用非常细微，我们也很难对计算障碍的亚型进行明确区分；二是这些负责数字信息表征和处理的区域在位置上比较靠近，因此它们之间的损伤往往会呈现较高的相关性。Dehaene 及其同事（2003）也指出：正是这种“相近”性，使我们很难在神经心理学临床研究中找到典型的言语型失算症或是数感型失算症。发展性计算障碍中也有可能存在这种关联性损伤，比如，受基因影响的生长因子会影响某一整个分段的皮层（如顶下小叶）的发展。

正常婴幼儿的数字认知

我们之所以能通过成人神经心理学和成像研究来探讨发展性计算障碍，是因为我们假设成人与儿童具有相似的数字认知系统。但到目前为止，我们尚不知这种假设是否成立，我们也不了解婴儿的数字认知系统是如何发展成儿童认知系统、进而再发展为成人数字认知系统的（Ansari & Karmiloff-Smith，2002）。本节我们将简要综述婴幼儿数字认知系统方面的重要研究发现。

数感：我们的核心数量表征

婴儿和成人在数字认知上的一个显著区别在于，婴儿出生时无法处理诸如数字和数名等符号性数字代码。先前我们一度以为只有和周围环境进行感觉运动互动，我们才能习得数字知识（Piaget，1952），但是通过最近 25 年来的婴儿数字认知研究，我们发现婴儿天生就具备表征、区分和驾驭数字的能力，尽管他们在完成这些数字任务时的准确率较低（Feigenson，Dehaene & Spelke，2004）。在不间断的视觉信息提示下，比如控制亮度和区域，6 个月的婴儿能够识别 8 和 16、16 和 32 的点阵，但是无法识别 16 和 24 点阵（Xu & Spelke，2000；Xu，Spelke，& Goddard，2005）。McCrink 和 Wynn（2004）在最近的一项研究中发现，9 个月婴儿能够对一组数字（如 5 + 5 或 10 − 5）进行近似的加减运算。婴儿的数字近似表征能力受两个数字的比影响，并且在出生后一年内在精确度上也会不断提高（Lipton & Spelke，2003）。

由于实际操作的难度，我们尚无法对婴儿的数字表征能力进行脑部成像研究，我们认为婴儿的数字表征能力与动物（Gallistel & Gdman，2000；Nieder，2005）及成人水平顶内沟的数字近似表征具有相似性（见上文）。对学龄前儿

童的行为学研究和一项 EPR 研究也证实了这一结论（Berch，Foley，Hill，& Ryan，1999；Girelli，Lucangeli，& Butterworth，2000；Huntley-Fenner，2001；Rubinsten，Henik，Berger，& Shahar-Shalev，2002；Siegler & Opfer，2003；Temple & Posner，1998；Noel，Rousselle，& Mussolin，2005）。数感系统在婴儿出生后第一年中不断发展，直至成熟，并且是成人数字认知系统的核心组成部分。它很有可能是计算障碍的核心缺陷。

第二个非符号核心系统：客体档案

曾经有段时间，有人反对婴儿天生就具备数字非符号表征能力这一观点，并且认为他们表征数字的能力是基于视觉空间能力（Simon，1999）。当前已经证实婴儿能留意少量的物体，即婴儿通过一种视空间“客体档案”系统可以注意 3—4 个（或是更多）物体以及它们的连续性质。事实上，与近似数量系统相比较，婴儿更偏好于使用客体档案系统（Feigenson，2005；Feigenson，Carey，& Hauser，2002；Xu，2003）。有研究者认为成人在感数（或者快速确认 1—4 个物体；Trick & Pylyshyn，1994）中也会使用“客体档案”系统，但这在目前还未得到证实。因此我们尚无法获悉“客体档案”系统的损害是否会（如果会的话，又是在多大程度上会）导致发展性计算障碍的发生。

数字符号表征能力的发展

除了上述两个数字非符号表征系统，在适当的条件下儿童的数字符号表征能力也会得到发展：先是学习代表数字的文字，接着学习阿拉伯数字。学会数字符号表征之后，他们就不仅能进行估算，而且还能进行精确的算术运算。关于符号表征能力发展的神经基础，尤其是其与我们上文讨论过的非符号核心系统间可能存在的联系，我们的研究还不够，该方面的发展性数据的积累也不够丰富。但是，我们可以断定的是：数字符号表征能力损伤以及符号表征系统与非符号表征系统间联系上的受损都是计算障碍的病因。

正常儿童在 2—4 岁之间重要发展的第一步是学会数数。为了更好地掌握数数本领，儿童必须学会数学文字的顺序，并将它们与表示的物体个数一一联系起来。最后他们需要理解这一过程产生了物体的基数。有研究人员认为，儿童只需学习数数任务中所涉及的语言和相应的执行过程即可，无须学习文字与数字的对应关系，因为他们认为儿童对这种对应关系早已经掌握了（Fuson，

1988；Wyrm，1990），但是也有研究人员认为儿童不仅要学习数数任务中所涉及的语言和执行程序，还要知道文字与数字间的对应关系（Cordes & Gelman，2005；Gelman & Gallistel，1978）。Wynn（1990）研究发现，2.5—3.5 岁的儿童在数数策略的认识上发生了巨大变化，他们在简单算术运算中所用的数数策略也发生了明显改变。

Siegler 及同事在早期研究中发现，学龄前儿童往往会借助数手指的方式进行简单的加法运算（Siegler & Jenkins，1989；Siegler & Shrager，1984）。此外，他们通常还掌握另一种进行精确加法运算的方法，即“全都数”。比如，在做 2 +4 运算时，他们首先在自己的手指上数出 2（即伸出 2 个手指），然后伸出 4 根手指表示 4，接着将伸出的 6 根手指数一遍，最终便得到了答案 6。随着认识水平的发展，他们还学会另外一种比较先进的计数方法，即“往前数”。使用该计数方法的小孩会在 2 的基础上往上再数 4 根手指，即“3，4，5，6”，这样他们就只需再伸出 4 根手指。最后，儿童会学会最简便的计数方法，他们从大的数字 4 开始往前数 2，即“5，6”，他们只需再伸出两根手指即可。随着孩子年龄的不断增长，上述计数方法（借助或未借助手指）在加法运算中的使用比例也随之降低，取而代之的是记忆提取策略。但是，还是有相当一部分成年人在运用记忆提取策略失败的情况下会转而使用这些备用计数方法（如分解运算）。如在做 8 +6 运算时，他们会按照下列的方法运算：(8 +2) + 4 =10 +4 = 14；或是8 +6 = (9 +6) -1 = 14（LeFevre，Smith-Chant，Hiscock，Daley，& Morris，2003）。

因此，计算障碍的另一个病因可能是符号表征系统受到损害。尽管如上面所提到的目前对这一系统的神经基础的发展性研究尚少，但是我们可以从成人的研究中得知，至少该系统中的一部分，特别是负责数数和数学知识提取的神经基础在本质上是一致的（Spelke & Tsivkin，2001）。神经影像学数据显示，部分符号表征系统受控于脑外侧裂语言区（Stanescu-Cosson，2000）。在策略执行方面，目前我们还没收集到相应的成人影像学数据，但是据我们推测，策略执行能力可能与脑的额叶区域相关。基于以上分析，我们提出计算障碍的两种假说，一种亚型是与语言功能损伤有关，另一种亚型是与执行功能障碍有关。

在这里必须提到一个更加重要的假说。在之前的讨论中我们已经知道数字的表征方式有很多种，大体上可以分为两类：非符号表征和符号表征。这些表征方式的习得途径存在区别：与动物一样，儿童天生就具备对数字非符号表征的估算能力，以后他们学会了精确的符号表征。因此，我们认为可能存在另外

一种计算障碍亚型，即非符号表征系统和符号表征系统联系缺陷型计算障碍。该亚型患者虽然具有正常的数字非符号表征能力，但他们不能将这一能力与后天习得的符号表征系统联系起来，因此表现为计算障碍。

发展性计算障碍假说的小结

在前面几节中，我们对神经心理学、成人数字认知和发展性数字认知相关研究文献进行了讨论，现在我们对这些文献中所提及的发展性计算障碍相关假说作小结。本小结主要探讨两个问题：第一，是否存在一个能够引起计算障碍的核心缺陷。如果存在，那么这个核心缺陷又是和哪个类型的计算障碍相关？第二，计算障碍还有哪些亚型？

我们认为，如果存在单个就能够引起计算障碍的核心缺陷的话，那么该核心缺陷可能是：

（1）**数感损伤或数字非符号表征损伤**。该损伤可能由水平顶内沟的结构性或功能性损伤引起。常见症状包括：数字理解能力低下；在需要水平顶内沟参与的任务（如涉及数值大小比较、点数的近似加法运算等非符号型任务和涉及数值比较、加减运算的符号型任务）中的表现较差；对与数字相对应的文字及数字本身的敏感度较低。这些损伤会阻碍除需要高度语言加工的数数和事实提取之外其他各种数学能力的发展。

（2）**符号表征和非符号表征联系受损**。在这种情况下，患者的常见症状与（1）中所述大致相同，但一个重要的不同之处在于非符号任务几乎不受损害。

通过前面的文献综述，我们认为发展性计算障碍可能还有以下几种亚型：

（1）**言语符号表征损伤型计算障碍**。言语符号表征损伤是由角回、左侧额下和颞语言区或是左基底核受损引起的，它使患者在学习或是提取算术事实（尤其是在乘法运算过程中）时遇到困难，并且也有可能会造成计数序列困难。

（2）**执行功能异常型计算障碍**。执行功能异常是由额前功能异常引起的，它会导致算术事实提取困难，从而进一步引起策略和程序运用障碍。

（3）**空间注意缺陷型计算障碍**。空间注意缺陷与后上顶叶功能异常有关，它会导致客体档案跟踪系统出现异常，如果该系统负责感数的话，那么患者会出现感数困难。它还会造成非符号数字信息感知困难和数字操作困难。但是，由于空间表征与数字表征存在错综复杂的关系，我们很难对空间注意缺陷型计

算障碍和数感损伤型计算障碍加以明确区分。

发展性计算障碍

了解了以上假说之后，下面我们就来回顾一下发展性计算障碍的相关文献，看看这些假说是否能从这批文献中找到相应的支撑依据。首先我们简要讨论一下发展性计算障碍的诊断标准及可能的共病情况，这将有助于我们更好地开展对发展性计算障碍的研究。

诊断标准

在本章一开始我们就给发展性计算障碍下了定义：发展性计算障碍是一种由特异的脑功能受损引起的数学能力障碍。在教育领域，我们通常使用标准化教育测试来判断一个人是否伴有学习障碍，排除年龄及智商因素，在这些测试中表现明显落后的人往往被诊断为计算障碍（Geary，Hamson，& Hoard，2000；Jordan，Hanich，& Kaplan，2003）。其他一些计算障碍的研究机构也会采用他们自己的神经心理测验（Gross-Tsur，1996）来诊断发展性计算障碍。值得注意的是，和阅读障碍一样，我们在计算障碍儿童与正常儿童之间所划的分界线在本质上是非常主观的。这种主观的分界线直接导致不同研究机构所统计的计算障碍患儿在数目上呈现很大差别（Butterworth，2005b），也使我们很难把握计算障碍的确切症状。

共患病

计算障碍最常见的两个共病是阅读障碍和注意缺陷多动障碍（ADHD；见 Gatzke-Kopp & Beauchaine，本书第十章；Grigorenko，本书第五章；Goswami，本书第六章）。由于采用不同的标准、不同的实验方法及不同学龄的被试儿童，各研究机构所统计出的计算障碍和阅读障碍的共病率也有很大差别。比如，Badian（1999）做了一项纵向流行病学调查后发现计算障碍和阅读障碍的共病率是 60%（按照 7—8 岁时期平均水平的第 25 个百分点作为分界点）。Lewis 及其同事（1994）进行了一个类似的流行病学调查，发现计算障碍与阅读障碍的共病率为 64%，在该实验中，他们以平均水平的第 16 个百分点作为区分正常组与障碍组的分界点。而在另外一项实验中，Gross-Tsox 及其同事

（1996）通过研究一组计算障碍患儿后发现阅读障碍和计算障碍的共病率只有17%，但是他们用于区分阅读正常组和阅读障碍组的分界点是选取被试儿童在标准化阅读及拼写测试中平均成绩的第五个百分点，这比之前几个研究都要保守。目前还不能确定计算障碍和注意缺陷多动障碍的共病率，因为到目前为止，仅在一次大规模流行病学调查中统计过（Gross-Tsur，1996）。在这次调查中，根据 Connor 调查表，研究人员发现被试的计算障碍人群中，大约 26% 的人伴有注意缺陷多动障碍症状。计算障碍儿童的共病现象值得关注，因为我们在实验研究中不会经常去控制或报道这些因素，而这些因素确实与观测到的症状有关。

计算障碍的特征

教育学领域和数字认知领域都对计算障碍的特征进行了探讨，然而正如以下所讨论的那样，很难对两者的研究进行比较。在这里我们将简要讨论一下教育学领域所总结出的计算障碍的几个主要发现，如果想进一步地理解这些研究，读者可以参照 Geary 的一篇综述文献（Geary，1993，2004）。

关于计算障碍，下列几个特征是被广泛研究并一致认同的：第一，Geary 及同事（Geary，Bow-Thomas，& Yao，1992；Geary，2000；Geary，Hoard，& Hamson，1999）发现一年级和二年级计算障碍患儿在某些算法（如与次序无关的算法、倍增算法）上的发展相对滞后。至于这些发展上的缺陷或者其他缺陷是否随着年龄的增长而继续存在，我们尚需进一步的研究。第二，很多研究发现计算障碍患儿在处理简单加法运算时所采用的运算策略也呈现出发展性滞后。比如，当同龄的正常儿童已经学会“往前数”策略时，计算障碍患儿还是停留在“全部数”策略上（Geary，1990；Geary，Brown，& Samaranayake，1991；Geary，2000；Jordan & Montani，1997）。第三，相关文献已经证实计算障碍患儿在习得和使用言语事实上存在发展性滞后和持续性缺陷：对于简单的运算，正常同龄儿童早就记住了结果，而计算障碍儿童却还要依靠费时的数指头的方式才能得到结果（Ginsburg，1997；Jordan & Montani，1997；Kirby & Becker，1988）。Ostad（1997，1999）进行了一系列的纵向研究后发现，计算障碍儿童与正常儿童的这些差别一直持续到高年级：加法运算上的差别至少到五年级，而减法运算上的差别至少到七年级。

另外还有一种备受争议的观点认为，计算障碍儿童在工作记忆的各个成分上也存在缺陷（Geary，2004；Koontz & Berch，1996；McLean & Hitch，1999；

Temple & Sherwood，2002）。一些研究指出，计算障碍儿童在工作记忆核心执行任务成分上存在缺陷（D'Amico & Guarnera，2005；Gathercole & Pickering，2000；McLean & Hitch，1999；Passolanghi & Siegel，2004），这表明计算障碍儿童可能存在额叶功能障碍，这和我们前面提到的程序性缺陷相吻合。此外，还有少数几个研究（Wilson & Swanson，2001）发现计算障碍儿童存在言语工作记忆损伤，而其他研究（McLean & Hitch，1999；Passolunghi & Siegel，2004）却没有此发现。为什么会有不同的研究发现呢？研究结果的差异可能是由于测评言语工作记忆时采用的方法不同，特别是在实验中是否设计了数字广度的任务。D'Amico 和 Guarnera（2005）最近用一组实验来研究计算障碍儿童的三类工作记忆，研究发现他们在数字广度任务中的表现欠佳，但在假字广度任务中的表现正常，这表明计算障碍儿童在数字信息表征上存在缺陷，但在语言信息表征及复述上却没有问题。早期大多数研究都没有探讨空间工作记忆，最近的一些研究发现，计算障碍儿童在空间工作记忆上也存在缺陷（D'Amico & Guarnera，2005；Gathercole & Pickering，2000；McLean & Hitch，1999）。

我们认为言语工作记忆和空间工作记忆缺陷不可能构成计算障碍的核心缺陷，更多的只是其他一些缺陷（如数字、言语或空间记忆缺陷）的并发症状。比方说，数字信息储存能力损害可能会导致计算障碍，使受损者在数字广度任务及核心执行任务（只限于涉及数字信息的任务）中表现不佳。空间注意转移能力损害也可能会导致计算障碍，使受损者空间广度任务及核心执行任务中表现不佳（只限于涉及空间信息的任务）。当然，目前这些观点都停留在猜测阶段，尚需要一段时间进一步证实。

计算障碍亚型

值得注意的是，并非所有计算障碍儿童都会表现出上述各种症状，因为研究人员在选取病例时往往是考虑到其所研究的特定亚型，因此这些病例都具有很强的代表性。事实上，这些亚型可以让我们对计算障碍的症状有个更好的了解：上述所列的计算障碍特征其实就是在综合各亚型典型症状的基础上得到的。本节我们将简要讨论一下很多研究都涉及的几个重要的发展性计算障碍的亚型。

Rourke 及同事在早期的亚型研究上做了大量的工作（Rourke，1993；Rourke & Conway，1997），他们认为数学障碍主要有两个亚型：语言型，该类

型与脑左半球损伤有关；空间型，该类型与脑右半球损伤有关。他们将计算障碍儿童分为两类：伴有阅读及拼写障碍的计算障碍儿童（RDSD）和数学缺陷型计算障碍儿童（MD）。研究人员对这两类计算障碍儿童进行神经心理学测试后发现存在一个双向分离的现象：RDSD 儿童在视空间测试中表现较好，而在言语型测试中的表现较差；MD 儿童的表现恰恰相反（Rourke & Finlayson, 1978）。进一步研究发现，MD 儿童在心理活动、触知觉及复杂抽象的文字推理任务中的表现也较差（Rourke & Strang, 1978）。但是并不是所有的研究都表明计算障碍存在这两种亚型。Share、Moffitt 和 Silva（1988）研究发现只在男孩身上存在这两种亚型；而 Shalev、Manor 和 Gross-Tsur（1997）的研究却根本没发现这两种亚型。

Jordan 及同事（Jordan & Hanich, 2000; Jordan, 2003; Jordan & Montani, 1997）在最近的研究中也将被试儿童分成两组：同时伴有数学和阅读障碍的儿童（MDRD）和单纯数学障碍儿童（MD）。但与之前的研究不太一样，Jordan 及同事在实验中观察了被试儿童在处理基本的数字及数学任务时的表现。该实验结果表明存在一个单向分离现象：同时伴有数学和阅读障碍的儿童在精确运算和解应用题上的表现不如单纯数学障碍儿童；而单纯数学障碍儿童在所有任务中的表现都不比同时伴有数学和阅读障碍的儿童差。这说明存在这样一种可能性：两组儿童表现上的差异可能只是与任务的难度相关。此外，一些研究人员进一步研究发现，同时伴有数学和阅读障碍的儿童和单纯数学障碍儿童在核心数字认知任务中的表现没有明显差异（Landed, Bevan, & Butterworth, 2004）。

第三个比较有影响力的分类方法是由 Geary（1993, 2004）提出的，他参考了教育学和神经心理学两方面的研究成果，认为数学障碍可以分为三个亚型：（1）程序性亚型。该亚型儿童在简单算术方法的习得上有滞后表现，Geary 认为该亚型可能是由言语工作记忆缺陷引起的，也有可能是概念知识缺陷所致。（2）语义记忆亚型。该亚型儿童在事实提取方面存在缺陷，Geary 认为是由于长期记忆缺陷所致。正如之前讨论的那样，大量研究证据都表明计算障碍儿童常都伴有程序性缺陷和事实提取缺陷。（3）视空间亚型。该亚型儿童在数字的空间表征上存在缺陷。关于该亚型，目前的支持证据很少，可能是因为我们对其研究得还不够。

计算障碍中数感缺陷的行为学及神经学证据

回顾了计算障碍的相关文献之后，我们现在来仔细探讨一下计算障碍中的

核心认知缺陷，尤其是数感缺陷。但有一点我们要注意，即在开展研究时，我们不能完全参照特殊教育方面的研究结论，因为正如其他研究人员（Ansari & Karmil off-Smith，2002）指出的那样，多数对数字认知能力进行测评的教育学研究都没有采用基本的评估方法，而是直接采用一些高级实验测试手段来测评被试儿童的数字认知能力。这些高级测试可能对多种认知过程同时都进行了测评，因此无法揭示被试儿童的特异性数字缺陷。而在低级实验任务中，研究人员并不是每次都使用“反应时间”这一手段来评估认知障碍，但是“反应时间”反映出来的认知障碍有时是“反应正确率”所不能体现的（Butterworth，2005b；Jordan & Montani，1997）。因此我们将在下面主要讨论临床神经心理学方面的相关研究。

Landerl 及同事（2004）最近的研究却是一个背离这种规则的重要发现，他们的研究结果为数感核心缺陷假说提供了初步支持。他们对一组 8—9 岁的计算障碍儿童进行了实验测试，观察该组儿童在核心数字处理任务中的表现，并将其表现与正常组儿童进行对照。结果显示，计算障碍儿童在非数字比较任务中的表现正常，但在数字比较任务中的处理速度却较慢。此外，研究人员还发现，计算障碍儿童在少量圆点任务数数中所需的反应时间比正常儿童明显长很多，这表明其存在数感缺陷，这一点在之前的实验研究中也已被报道过（Koontz & Berch，1996）。另外，计算障碍儿童在计数范围实验任务中所需的反应时间也比正常儿童长很多。

其他几例发展性计算障碍病例是研究人员在研究发展性古茨曼综合征（Benson & Geschwind，1970；Kinsbourne & Warrington，1963）时发现的。该综合征患儿常伴有左右失认、手指失认、失写和计算障碍，他们的智力水平正常，尽管个别患儿的阅读能力稍显落后。该综合征患儿事实提取能力正常，但是在做加减法运算时，尤其是减法运算中碰到较大困难，这证明他们存在数感缺陷。但是，正如之前提到的成人研究发现一样，该综合征在不同的儿童身上可能会有不同的症状表现，并不一定所有患儿都会有上述四种症状（Miller & Hynd，2004；Spellacy & Peter，1978）。

以上几个病例研究证明，发展性计算障碍确实存在几个不同的亚型。比如，Kaufmann（2002）的病例不仅仅伴有数量表征缺陷，他的数字事实提取能力也较差，这可能是由于长期记忆能力受损引起，或有可能是由执行功能异常引起。Temple（1989，1991）报告的三个病例表明计算障碍还存在其他亚型，并且这些亚型似乎与数感缺陷无关，而是由下列缺陷引起：与前额叶损伤相关的程序性缺陷，语音型阅读障碍患者的事实提取缺陷，言语工作记忆受损

患者的译码缺陷。最后，我们来看一看计算障碍中各种缺陷的神经学依据，该方面的研究虽尚处起步阶段，但对我们更好地认识数感缺陷假说起到了非常重要的作用。最近几个针对计算障碍特殊亚群的实验研究显示，被试计算障碍患者的顶内沟（IPS）存在异常，这也在我们意料之中。Isaacs、Edmonds、Lucas和Gadian（2001）选取了两组智商相匹配的青少年（都是早产儿）作为实验研究对象，每组6人，一组存在算术缺陷，而另一组的算术能力正常。研究人员比较了两组青少年的灰质密度，发现伴有算术缺陷的被试组儿童，仅仅在其左顶内沟的灰质密度较低（见图9-2，左侧）。

同样地，Molko及同事（Bruandet，Molko，Cohen，& Dehaene，2004；Molko，2003）在研究伴有Turner综合征（X单体性）的女性时发现她们还存在数学学习困难（Mazzocco & McCloskey，2005；Rovet，Szekely，& Hockenberry，1994；Temple & Marriott，1998）。Bruandet及其同事（2004）用一组符号与非符号实验任务对Turner综合征患者进行测试，结果发现被试在数感任务（如认知估算、感数、加法和减法运算）中的表现较差。Molko及其同事（2003）在一项成像研究中发现Turner综合征患者的右顶内沟存在结构异常（主要是沟回深度的异常）。进一步的功能磁共振成像研究显示，该综合征患者右顶内沟在精算过程中的激活程度较低（见插图9-2，右侧）。

我们在其他与计算障碍相关的遗传性疾病，如脆性染色体综合征（Rivera，Menon，White，Glaser和Reiss，2002）中，发现该综合征患者额前叶顶部的激活情况也存在类似损害。该现象也见于诸如腭心面综合征等其他遗传性疾病（Eliez et，2001；Simon，2002，2005）。

总结

虽然我们还有大量研究需要开展，但目前的这些发现已表明数感缺陷是引起计算障碍的重要因素。行为学研究表明，计算障碍患者常伴有数字比较和感数能力损害，而该能力损害与感数缺陷有关。神经学研究（虽然只是在某些特殊人群中开展）发现水平顶内沟负责数量表征，而计算障碍儿童在简单加减法运算的习得上常常碰到较大困难，这些困难可能与他们自身的数字理解及操作能力较低有关。

但是，数感缺陷是否就是导致计算障碍的最核心因素呢？我们尚没有明确答案。目前我们也不清楚这种所谓的“数感缺陷”是指数感本身缺陷还是指数感与数字的符号表征联系上的缺陷。此外，特殊教育及临床研究方面的相关

报告也表明计算障碍可能存在多种亚型。通过病例研究我们发现，计算障碍患者常伴有事实提取缺陷，该缺陷可能是由言语记忆能力受损造成的，也可能是由执行功能受损引起的。如果是由言语记忆能力受损造成的，那么我们就必须考虑计算障碍与阅读障碍共病的现象；如果是由执行功能受损引起的，那么我们就必须考虑计算障碍患者与注意缺陷多动障碍共病的情况。此外，也有可能存在空间注意力缺陷型计算障碍，该亚型尚待进一步研究确认。

我们在研究计算障碍和数学困难时，应该考虑到上述几种可能存在的亚型。我们建议在今后的研究中对被试儿童的阅读障碍、注意缺陷多动障碍、执行功能及空间注意力情况进行全面的测试，以便根据可能存在的亚型对结果进行分析。

对教育和干预治疗的启示

最后我们来讨论一下发展性计算障碍研究对教育的启示。我们应该关注认知神经科学和教育学的联合发展，以期达到以下三个主要目标：（1）从神经认知学层面认识计算障碍；（2）在数字认知基础上开发形成一套规范的核心测试，并将其用于教育学领域；（3）开发并测评新的教育学治疗方法。

从神经认知学层面认识计算障碍

从神经认知学层面去认识计算障碍，是指在数字认知理论基础上，用行为学及神经影像范式（已用于测评正常人群）来研究计算障碍。它将从神经层面上具体描述计算障碍中的脑系统，从行为学层面上具体描述由神经功能损害造成的特异性认知缺陷。

从神经认知学层面深化对计算障碍的认识有助于我们更好地确诊、治疗甚至是预防计算障碍。更好地确诊是指我们可以通过观测被试儿童的脑功能，能够及时确认其所患的具体亚型。更好地治疗是指能够为计算障碍儿童量身定制一套治疗方案，从而最大限度地保证治疗效果。更好地预防则有赖于及时地确诊及确诊时脑回路的可塑性程度。假如我们能够对阅读障碍（Lyytinen, 2005）进行早期诊断，同样的，我们也能对计算障碍作出早期诊断。

核心能力测试

因为计算障碍是由核心数字认知缺陷引起的（或是与其相关），因此我们要设计一组基本的数字认知实验任务来测试被试者的核心数字认知能力。这组实验要包括符号性和非符号性任务，既能测量反应时间也能测评准确率。西方国家的教室里大多装有电脑，因此开展这种实验测试也相对比较容易。事实上，一些国家已经将这种实验方法用于计算障碍的测试。英国的一些学校使用了 Brian Butterworth 发明的“计算障碍筛选仪”（2003），通过观察被试儿童在计算点数和数字比较实验任务中的表现来诊断这些儿童是否伴有计算障碍。我们在用“计算障碍筛选仪”之类设备进行测试时要选用什么样的测试项目呢？关于这个问题，我们还在研究中，相信进一步的研究会给我们带来新的启示。就目前而言，我们认为数感和数字比较是两个比较好的测试项目。

新的治疗方法

确认计算障碍的神经认知缺陷及其存在的不同亚型有助于我们更快地找到治疗计算障碍的方法，这一点与我们前面提到的阅读障碍颇为相似（见导论部分）。基于对计算障碍的认识，我们认为，以数感训练为中心的治疗方法应该非常有效。目前我们尚不能断言那些基于言语记忆训练、视空间注意或是执行注意力训练的治疗措施是否同样有效，但我们并不排除这些可能性。

我们在实验中开发并测试了一个带电脑游戏性质的治疗方案，该方案与那些用于治疗阅读障碍的方法颇为相似。在数感核心缺陷假设的启发下，我们开发了一种叫做“数字比赛”的软件，该程序旨在强化训练计算障碍患者在数字比较任务中的数感，并且使计算障碍患者能够更好地将数字的非符号表征和符号表征联系在一起（见插图 9－3）。该套软件会根据被试儿童的表现不断地调整数字比较任务的难度，改变答题的速度要求并且能改变符号与非符号刺激间的比例。该套软件的公开测试显示其治疗效果是令人满意的，接受治疗的儿童在数感、减法运算及数字比较上的表现都有大幅进步。但这种方法是否适用于所有发展性计算障碍儿童，还有待进一步研究证实。

结论

发展性阅读障碍是一种由脑功能损伤引起的特异性数学能力障碍。它的发病率不亚于阅读障碍，但是所受的关注却比阅读障碍少很多，对于其基本行为学症状及神经基础的研究也才刚刚起步。本章我们回顾了成人数字认知的神经基础及儿童数字认知发展等相关文献，在此基础上提出了计算障碍的可能病因。我们认为导致计算障碍的核心缺陷可能是：（1）数感缺陷或数字非符号表征缺陷，该缺陷与顶内沟水平部分受损相关；（2）数字的非符号表征和符号表征联系异常。我们还提出了导致不同亚型计算障碍的其他三种可能病因：言语符号表征缺陷；执行功能异常；空间注意缺陷。

接着我们对计算障碍的研究现状进行了回顾，并且从中找到了支撑以上各假说的相关证据。我们在教育领域开展计算障碍研究，发现计算障碍儿童在数数习得、数数策略、言语事实提取等方面存在缺陷。有研究人员认为计算障碍可以分为言语亚型和非言语亚型，但是并不是所有的研究结果都证明存在这两种亚型。教育学领域的计算障碍研究也存在一些不足之处，比如，在研究中往往采用包含多个认知过程测试的高级别实验任务。而要真正想弄清计算障碍的症状，我们要在实验中设计各种不同的实验任务，包括低级的数字认知任务、非符号性任务和符号性任务。

低级别数字认知实验研究结果证实了数感核心缺陷假说。计算障碍儿童在数字比较和数感任务中的表现较差，对特殊人群进行研究后发现这可能与负责数字表征的 HIPS 功能异常有关。但是这种使用低级数字认知实验任务的研究方法还处在起步阶段，需要进一步的完善。

最后，我们分析了计算障碍研究对教育学和干预治疗的启示，并且强调了三个目标：（1）从神经认知学层面深化对计算障碍的认识，从而更好地确诊、治疗甚至是预防计算障碍；（2）在对计算障碍的神经认知认识基础上，开发出一组核心能力测试实验；（3）开发针对计算障碍儿童核心缺陷的新型治疗方法。

致谢

我们非常感谢 Fyssen 基金会给 Wilson 博士提供的经费支持，以及法国国家卫生暨医学研究院和 McDonnell 基金会对 Dehaene 博士的支持。

参考文献

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.

Ansari, D., & Karmiloff-Smith, A. (2002). Atypical trajectories of number development: A neuroconstructivist perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 6 (12), 511 – 516.

Badian, N. A. (1983). Dyscalculia and nonverbal disorders of learning. In H. R. Myklebust (Ed.), *Progress in learning disabilities* (Vol. 5, pp. 235 – 264). New York: Stratton.

Badian, N. A. (1999). Persistent arithmetic, reading, or arithmetic and reading disability. *Annals of Dyslexia*, 49, 45 – 70.

Benson, D. F., & Geschwind, N. (1970). Developmental Gerstmann syndrome. *Neurology*, 20 (3), 293 – 298.

Benton, A. L. (1992). Gerstmann's syndrome. *Archives of Neurology*, 49 (5), 445 – 447.

Berch, D. B., Foley, E. J., Hill, R. J., & Ryan, P. M. (1999). Extracting parity and magnitude from Arabic numerals: Developmental changes in number processing and mental representation. *Journal of Experimental Cbild Psychology*, 74 (4), 286.

Bruandet, M., Molko, N., Cohen, L., & Dehaene, S. (2004). A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*, 42 (3), 288 – 298.

Butterworth, B. (1999). *The mathematical brain*. London: Macmillan.

Butterworth, B. (2003). *Dyscalculia screener*. London: nferNelson.

Butterworth, B. (2005a). The development of arithmetical abilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46 (1), 3 – 18.

Butterworth, B. (2005b). Developmental dyscalculia In J. D. Campbell (Ed.), *Handbook of mathematical cognition* (pp. 455 – 467). New York: Psychology Press.

Cappelletti, M., Butterworth, B., & Kopelman, M. (2001). Spared numerical abilities in a case of semantic dementia. *Neuropsychologia*, 39 (11), 1224.

Chochon, F., Cohen, L., van de Moortele, P. F., & Dehaene, S.

(1999). Differential contributions of the left and right inferior parietal lobules to number processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11 (6), 617 -630.

Cohen, L., Wilson, A. J., Izard, V., & Dehaene, S. (in press). Acalculia and Gerstmann's syndrome. In O. Godefroy & J. Bogousslavsky (Eds.), *Cognitive and behavioral neurology of stroke*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Cordes, S., & Gelman, R. (2005). The young numerical mind. In J. D. Campbell (Ed.), *Handbook of mathematical cognition* (pp. 127 - 142). New York: Psychology Press.

D'Amico, A., & Guarnera, M. (2005). Exploring working memory in children with low arithmetical achievement. *Learning and Individual Differences*, 15 (3), 189 -202.

Dehaene, S. (1997). *The number sense: How the mind creates mathematics.* Oxford, UK: Oxford University Press.

Dehaene, S. (2001). Précis of the number sense. *Mind and Language*, 16, 16 -36.

Dehaene, S., & Cohen, L. (1997). Cerebral pathways for calculation: Double dissociation between rote verbal and quantitative knowledge of arithmetic. *Cortex*, 33 (2), 219 -250.

Dehaene, S., Molko, N., Cohen, L., & Wilson, A. J. (204). Arithmetic and the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 14 (2), 218 -224.

Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., & Cohen, L. (2003). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 487 -506.

Dehaene, S., Spelke, E., Pinel, P., Stanescu, R., & Tsivkin, S. (1999). Sources of mathematical thinking: Behavioral and brain-imaging evidence. *Science*, 284, 970 -974.

Dehaene, S., Tzourio, N., Frak, V., Raynaud, L., Cohen, L., Mehler, J., et al. (1996). Cerebral activations during number multiplication and comparison: A PET study. *Neuropsychologia*, 34 (11), 1097 -1106.

Delazer, M., Karner, E., Zamarian, L., Donnemiller, E., & Benke, T. (2006). Number processing in posterior cortical atrophy: A neuropsycholgical case study. *Neuropsychologia*, 44 (1), 36 -51.

Eden, G. F. (2002). The role of neuroscience in the remediation of students

with dyslexia. *Nature Neuroscience*, 5 (Suppl.), 1080 – 1084.

Eger, E., Sterzer, P., Russ, M. O., Giraud A. -L., & Kleinschmidt, A. (2003). A supramodal unmber representation in human intraparietal cortex. *Neuron*, 37 (4), 719.

Eliez, S., Blasey, C. M., Menon, V., White, C. D., Schmitt, J. E., & Reiss, A. L. (2001). Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (del22q11.2). *Genetics in Medicine*, 3 (1), 49 – 55.

Feigenson, L. (2005). A double-dissociation in infants' representations of object arrays. *Cognition*, 95 (3), B37.

Feigenson, L., Carey, S., & Hauser, M. (2002). The representations underlying infants' choice of more: Object files versus analog magnitudes. *Psychological Science*, 13 (2), 150 – 156.

Feigenson, L., Carey, S., & Spelke, E. (2002). Infants' discrimination of number vs. continuous extent. *Cognitive Psychology*, 44 (1), 33 – 66.

Feigenson, L., Dehaene, S., & Spelke, E. (2004). Core systems of number. *Trends in Cognitive Sciences*, 8 (7), 307 – 314.

Fuson, K. C. (1988). *Children's counting and concepts of number*. New York: Springer-Verlag.

Gallistel, C. R., & Gelman, R. (2000). Non-verbal numerical cognition: From reals to integers. *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (2), 59 – 65.

Gathercole, S. E., & Pickering, S. J. (2000). Working memory deficits in children with low achievements in the national curriculum at 7 years of age. *British Journal of Educational Psychology*, 70 (2), 177 – 194.

Geary, D. C. (1990). A componential analysis of an early learning deficit in mathematics. *Journal of Experimental Child Psychology*, 49 (3), 363 – 383.

Geary, D. C. (1993). Mathematical disabilities: Cognitive, neuropsychological and genetic components. *Psychological Bulletin*, 114 (2), 345 – 362.

Geary, D. C. (2004). Mathematics and learning disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 37 (1), 4 – 15.

Geary, D. C., Bow-Thomas, C. C., & Yao, Y. (1992). Counting knowledge and skill in cognitive addition: A comparison of normal and mathematically disabled children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 54 (3), 372 – 391.

Geary, D. C., Brown, S. C., & Samaranayake, V. A. (1991). Cognitive addition: A short longitudinal study of strategy choice and speed-of-processing differences in normal and mathematically disabled children. *Developmental Psychology*, 27 (5), 787 – 797.

Geary, D. C., Hamson, C. O., & Hoard, M. K. (2000). Numerical and arithmetical cognition: A longitudinal study of process and concept deficits in children with learning disability. *Journal of Experimental Child Psychology*, 77 (3), 236 – 263.

Geary, D. C., Hoard, M. K., & Hamson, C. O. (1999). Numerical and arithmetical cognition: Patterns of functions and deficits in children at risk for a mathematical disability. *Journal of Experimental Child Psychology*, 74 (3), 213 – 239.

Gelman, R., & Gallistel, G. R. (1978). *The child's understanding of number.* Cambridge, MA: Harvard University Press.

Gersten R., & Chard, D. (1999). Number sense: Rethinking arithmetic instruction for students with mathematical disabilities. *Journal of Special Education*, 33 (1), 18 – 28.

Gerstmann, J. (1940). Syndrome of finger agnosia disorientation for right and left agraphia and acalculia. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 44, 398 – 408.

Ginsburg, H. P. (1997). Mathematics learning disabilities: A view from developmental psychology. *Journal of Learning Disabilities*, 30 (1), 20 – 33.

Girelli, L., Lucangeli, D., & Butterworth, B. (2000). The development of automaticity of accessing number magnitude. *Journal of Experimental Child Psychology*, 76, 104 – 122.

Goswami, U. (2003). Why theories about developmental dyslexia require developmental designs. *Trends in Cognitive Sciences*, 7 (12), 534.

Gross-Tsur, V., Manor, O., & Shalev, R. S. (1996). Developmental dyscalculia: Prevalence and demographic features. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38 (1), 25 – 33.

Huntley-Fenner, G. (2001). Children's understanding of number is similar to adults' and rats': Numerical estimation by 5-7-year-olds. *Cognition*, 78 (3), B27 – B40.

Isaacs, E. B., Edmonds, C. J., Lucas, A., & Gadian, D. G. (2001).

Calculation difficulties in children of very low birthweight: A neural correlate. *Brain*, 124 (9), 1701 –1707.

Jackson, M., & Warrington, E. K. (1986). Arithmetic skills in Patients with unilateral cerebral lesions. *Cortex*, 22 (4), 611 –620.

Jordan, N. C., & Hanich, L. B. (2000). Mathematical thinking in second-grade children with different forms of LD. *Journal of Learning Disabilities*, 33 (6), 567 –578.

Jordan, N. C., Hanich, L. B., & Kaplan, D. (2003). A longitudinal study of mathematical competencies in children with specific mathematics diffculties versus children with comorbid mathematics and reading difficulties. *Child Development*, 74 (3), 834 –850.

Jordan, N. C., & Montani, T. O. (1997). Cognitive arithmetic and problem solving: A comparison and children with specific and general mathematics difficulties. *Journal of Learning Disabilities*, 30 (6), 624 –634.

Kaufmann, L. (2002). More evidence for the role of the central executive in retrieving arithmetic facts: A case study of severe developmental dyscalculia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24 (3), 302 –310.

Kinsbourne, M., & Warrington, E. K. (1963). The developmental Gerstmann syndrome. *Archives of Neurology*, 8, 490 –501.

Kirby, J. R., & Becker, L. D. (1988). Cognitive components of learning problems in arithmetic. *Remedial and Special Education*, 9 (5), 7 –16.

Koontz, K. L., & Berch, D. B. (1996). Identifying simple numerical stimuli: Processing inefficiencies exhibited by arithmetic learning disabled children. *Mathematical Cognition*, 2 (1), 1 –23.

Kosc, L. (1974). Developmental dyscalculia. *Journal of Learning Disabilities*, 7 (3), 164 –177.

Landerl, K., Bevan, A., & Butterworth, B. (2004). Developmental dyscalculia and basic numerical capacities: A study of 8 –9-year-old students. *Cognition*, 93 (2), 99 –125.

Lee, K. M. (2000). Cortical areas differentially involved in multiplication and subtraction: A functional magnetic resonance imaging study and correlation with a case of selective acalculia. *Annals of Neurology*, 48 (4), 657 –661.

LeFevre, J. -A., Smith-Chant, B. L., Hiscock, K., Daley, K. E., &

Morris, J. (2003). Young adults' strategic choices in simple arithmetic: Implications for the development of mathematical representations. In A. J. Baroody & A. Dowker (Eds.), *The development of arithmetic concepts and skills: Constructive adaptive expertise* (pp. 203 – 228). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Lemer, C., Dehaene, S., Spelke, E., & Cohen, L. (2003). Approximate quantities and exact number words: Dissociable systems. *Neuropsychologia*, 41 (14), 1942 – 1958.

Lewis, C., Hitch, G. J., & Walker, P. (1994). The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9-to-10-year-old boys and girls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 35 (2), 283 – 292.

Lipton, J., & Spelke, E. (2003). Origins of number sense: Large-number discrimination in human infants. *Psychological Science*, 14 (5), 396 – 401.

Lyytinen, H., Guttorm, T. K., Huttunen, T., Hamalainen, J., Leppanen, P. H. T., & Vesterinen, M. (2005). Psychophysiology of developmental dyslexia: A review of findings including studies of children at risk for dyslexia. *Journal of Neurolinguistics*, 18 (2), 167 – 195.

Mazzocco, M. M. M., & McCloskey, M. (2005). Math performance in girls with Turner or fragile X syndrome. In J. D. Campbell (Ed.), *Handbook of mathematical cognition* (pp. 269 – 298). New York: Psychology Press.

McCrink, K., & Wynn, K. (2004). Large-number addition and subtraction by 9-month-old infants. *Psychological Science*, 15 (11), 776 – 781.

McLean, J. F., & Hitch, G. J. (1999). Working memory impairments in children with specific arithmetic learning difficulties. *Journal of Experimental Child Psychology*, 74 (3), 240 – 260.

Miller, C. J., & Hynd, G. W. (2004). What ever happened to developmental Gerstmann's syndrome? Links to other pediatric, genetic, and neurodevelopmental syndromes. *Journal of Child Neurology*, 19 (4), 282 – 289.

Molko, N., Cachia, A., Riviere, D., Mangin, J. F., Bruandet, M., Le Bihan, D., et al. (2003). Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. *Neuron*, 40 (4), 847 – 858.

Nieder, A. (2005). Counting on neurons: The neurobiology of numerical com-

petence. *Nature Reviews*: *Neuroscience*, 6 (3), 177 - 190.

Nieder, A., & Miller, E. K. (2004). A parieto-frontal network for visual numerical information in the monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 101 (19), 7457 -7462.

Noël, M. -P., Rousselle, L., & Mussolin, C. (2005). Magnitude representation in children: Its development and dysfunction. In J. D. Campbell (Ed.), *Handbook of mathematical cognition* (pp. 179 - 196). New York: Psychology Press.

Ostad, S. A. (1997). Developmental differences in addition strategies: A comparison of mathematically disabled and mathematically normal children. *British Journal of Educational Psychology*, 67, 345 - 357.

Ostad, S. A. (1999). Developmental progression of subtraction strategies: A comparison of mathematically normal and mathematically disabled children. *European Journal of Special Needs Education*, 14 (1), 21 - 36.

Passolunghi, M. C., & Siegel, L. S. (2004). Working memory and access to numerical information in children with disability in mathematics. *Journal of Experimental Child Psychology*, 88 (4), 348.

Pesenti, M., Thioux, M., Seron, X., & de volder, A. (2000). Neuroanatomical substrates of Arabic number processing, numerical comparison, and simple addition: A PET study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12 (3), 461 - 479.

Piaget, J. (1952). *The child's conception of number*. New York: Norton.

Piazza, M., Izard, V., Pinel, P., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2004). Tuning curves for approximate numerosity in the human intraparietal sulcus. *Neuron*, 44, 547 - 555.

Pinel, P., Dehaene, S., Riviere, D., & Le Bihan, D. (2001). Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. *NeuroImage*, 14 (5), 1013.

Pinel, P., Piazza, M., Le Bihan, D., & Dehaene, S. (2004). Distributed and overlapping cerebral representations of number, size, and luminance during comparative judgments. *Neuron*, 41 (6), 983.

Rivera, S. M., Menon, V., White, C. D., Glaser, B., & Reiss, A. L. (2002). Functional brain activation during arithmetic processing in females with fragile X syndrome is related to fmr1 protein expression. *Human Brain Mapping*,

16, 206 –218.

Rivera-Batiz, F. L. (1992). Quantitative literacy and the likelihood of employment among young adults in the United States. *Journal of Human Resources*, 27 (2), 313 –328.

Robinson, C. S., Menchetti, B. M., & Torgesen, J. K. (2002). Toward a two-factor theory of one type of mathematics disabilities. *Learning Disabilities Research and Practice*, 17 (2), 81 –89.

Rosselli, M., & Ardila, A. (1989). Calculation deficits in patients with right and left hemisphere damage. *Neuropsychologia*, 27 (5), 607 –617.

Rourke, B. P. (1993). Arithmetic disabilities, specific and otherwise: A neuropsychological perspective. *Journal of Learning Disabilities*, 26 (4), 214 –226.

Rourke, B. P., & Conway, J. A. (1997). Disabilities of arithmetic and mathematical reasoning: Perspectives from neurology and neuropsychology. *Journal of Learning Disabilities*, 30 (1), 34 –46.

Rourke, B. P., & Finlayson, M. A. (1978). Neuropsychological significance of variations in patterns of academic performance: Verbal and visual-spatial abilities. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6 (1), 121 –133.

Rourke, B. P., & Strang, J. D. (1978). Neuropsychological significance of variations in patterns of academic performance: Motor, psychomotor, and tactile-perceptual abilities. *Journal of Pediatric Psychology*, 3, 62 –66.

Rovet, J., Szekely, C., & Hockenberry, M.-N. (1994). Specific arithmetic calculation deficits in children with Turner syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16 (6), 820 –839.

Rubinsten, O., Henik, A., Berger, A., & Shahar-Shalev, S. (2002). Thedevelopment of internal representations of magnitude and their association with Arabic numerals. *Journal of Experimental Child Psychology*, 81 (1), 74 –92.

Shalev, R. S., & Gross-Tsur, V. (1993). Developmental dyscalculia and medical assessment. *Journal of Learning Disabilities*, 26 (2), 134 –137.

Shalev, R. S., & Gross-Tsur, V. (2001). Developmental dyscalculia. *Pediatric Neurology*, 24 (5), 337 –342.

Shalev, R. S., Manor, O., & Gross-Tsur, V. (1997). Neuropsychological aspects of developmental dyscalculia. *Mathematical Cognition*, 3 (2), 105 –120.

Share, D. L., Moffitt, T. E., & Silva, P. A. (1988). Factors associated

with arithmetic-and-reading disability and specific arithmetic disability. *Journal of Learning Disabilities*, 21 (5), 313 -320.

Siegler, R. S. , & Jenkins, E. A. (1989). *How children discover new strategies*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Siegler, R. S. , & Opfer, J. E. (2003). The development of numerical estimation: Evidence for multiple representations of numerical quantity. *Psychological Science*, 14 (3), 237 -243.

Siegler, R. S. , & Shrager, J. (1984). Strategy choices in addition and subtraction: How do children know what to do? In C. Sophian (Ed.), *Origins of cognitive skill* (pp. 241 -312). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Simon, T. J. (1999). The foundations of numerical thinking in a brain without numbers. *Trends in Cognitive Sciences*, 3 (10), 363.

Simon, T. J. , Bearden, C. E. , Moss, E. M. , McDonald-McGinn, D. , Zackai, E. , & Wang, P. P. (2002). Cognitive development in VCFS. *Progress in Pediatric Cardiology*, 15 (2), 109.

Simon, T. J. , Ding, L. , Bish, J. P. , McDonald-McGinn, D. M. , Zackai, E. H. , & Gee, J. (2005). Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of children with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome: An integrative study. *NeuroImage*, 25 (1), 169.

Spelke, E. S. , & Tsivkin, S. (2001). Language and number: A bilingual training study. *Cognition*, 78 (1), 45 -88.

Spellacy, F. , & Peter, B. (1978). Dyscalculia and elements of the developmental Gerstmann syndrome in school children. *Cortex*, 14 (2), 197 -206.

Stanescu-Cosson, R. , Pinel, P. , van de Moortele, P. -F. , Le Bihan, D. , Cohen, L. , & Dehaene, S. (2000). Understanding dissociations in dyscalculia: A brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation. *Brain*, 123 (11), 2240 -2255.

Tallal, P. , Miller, S. L. , Bedi, G. , Byma, G. , Wang, X. , Nagarajan, S. S. , et al. (1996). Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*, 271, 81 -84.

Temple, C. M. (1989). Digit dyslexia: A category-specific disorder in development dyscalculia. *Cognitive Neuropsychology*, 6 (1), 93 -116.

Temple, C. M. (1991). Procedural dyscalculia and number fact dyscalculia:

Double dissociation in developmental dyscalculia. *Cognitive Neuropsychology*, 8 (2), 155 – 176.

Temple, C. M., & Marriott, A. J. (1998). Arithmetical ability and disability in Turner's syndrome: A cognitive neuropsychological analysis. *Developmental Neuropsychology*, 14 (1), 47 – 67.

Temple, C. M., & Sherwood, S. (2002). Representation and retrieval of arithmetical facts: Developmental difficulties. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, 55A (3), 733 – 752.

Temple, E., Deutsch, G. K., Poldrack, R. A., Miller, S. L., Tallal, P., Merzenich, M. M., et al. (2003). Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: Evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100 (5), 2860 – 2865.

Temple, E., & Posner, M. I. (1998). Brain mechanisms of quantity are similar in 5-year-old children and adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95, 7836 – 7841.

Trick, L. M., & Pylyshyn, Z. W. (1994). Why are small and large numbers enumerated differently?: A limited-capacity preattentive stage in vision. *Psychological Review*, 101 (1), 80 – 102.

Wilson, K. M., & Swanson, H. L. (2001). Are mathematics disabilities due to a domain-general or a domain-specific working memory deficit? *Journal of Learning Disabilities*, 34 (3), 237 – 248.

Wynn, K. (1990). Children's understanding of counting. *Cognition*, 36, 155 – 193.

Xu, F. (2003). Numerosity discrimination in infants: Evidence for two systems of representations. *Cognition*, 89 (1), B15 – B25.

Xu, F., & Spelke, E. S. (2000). Large number discrimination in 6-month-old infants. *Cognition*, 74 (1), B1 – B11.

Xu, F., Spelke, E., & Goddard, S. (2005). Number sense in human infants. *Developmental Science*, 8 (1), 88 – 101.

Zago, L., Pesenti, M., Mellet, E., Crivello, F., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Neural correlates of simple and complex mental calculation. *NeuroImage*, 13 (2), 314 – 327.

第十章

冲动的中枢神经系统基础：注意缺陷多动障碍和品行障碍发展的启示

Lisa M. Gatzke-Kopp
Theodore P. Beauchaine

注意缺陷多动障碍（Attention-deficit/hyperactivity disorder，ADHD）是最为常见的儿童精神疾病，在学龄儿童中的发病率为3%—7%（American Psychiatric Association，2000）。注意缺陷多动障碍所引起的行为障碍有诸多危害，包括学习成绩下降、家庭关系紊乱以及同伴拒绝，等等。此外，多动/冲动型和混合型等注意缺陷多动障碍亚型的核心行为特征，即抑制不能（参见Barkley，1997），会引发患者在青少年时期及成年后的多种后遗症，譬如，职业能力差、滥用药品、依赖性强以及人际关系紧张，等等（Johnston，2002）。虽然药物治疗能有效缓解注意缺陷多动障碍患者的多动和冲动症状，但研究人员仍然没有完全理解该疾病的神经生物学基础。

最近，对于注意缺陷多动障碍神经功能障碍的具体界定，已经取得了一些理论进展（如Barkeley，1997；Sagvolden，Johansen，Aase，& Russell，2005），但是这些理论尚不统一。在某种程度上，研究人员对注意缺陷多动障碍的神经生物学基础看法不一致，可能是因为注意缺陷多动障碍患者的病因不同。不同的遗传多态性和神经功能障碍可能导致相似的行为特征，并且危险因素的多种组合可能会产生诊断上明显相似的综合征（Beauchaine & Marsh，2006）。我们不应该仅关注本身就不够明确的疾病的行为症状（外在表型），更应该着重关注严格定义的疾病特征及其与中枢神经系统的联系（内在表型），这样才有可

能加深对某些复杂疾病如注意缺陷多动障碍的科学理解（Castellanos & Tannock，2002；同时参见 Grigorenko，本书第五章）。根据以上假设，我们将对与冲动表达相关的脑结构进行一下综述。

概述之前，我们需要指出美国精神病学会出版的《精神疾病诊断与统计手册》（第四版修订版）（DSM－Ⅳ－TR）（American Psychiatric Association，2000）将注意缺陷多动障碍按照多动/冲动和注意缺陷的不同组合分为三种亚型：注意缺陷型、多动/冲动主型以及混合型。尽管人们对于这几种注意缺陷多动障碍亚型能在何种程度上区分不同的行为综合征还存有争议，但是许多注意缺陷多动障碍研究人员认为注意缺陷型在病因上有别于多动/冲动型和混合型（参见 Milich，Balentine，& Lynam，2001）。支持这种观点的人认为，在混合型病例中观察到的注意缺陷只是一种行为表现，引起这种行为表现的缺陷与注意力分配和处理没有直接关系。更进一步说，这些病例中的注意缺陷更有可能是由冲动引起的（Barkley，1997；Milich et al.，2001）。由于篇幅所限，我们无法深入探讨这些问题，但在本章中我们不妨假设纯粹的注意缺陷型的病因是有别于其他类型的。根据这一假设，接下来我们旨在讨论多动/冲动型和混合型的神经生物模型。我们当然也可以探讨一下注意缺陷型的模型，但相比之下这种类型的注意缺陷多动障碍患儿要少很多，加上篇幅所限，这种模型就不再赘述。

除了探讨注意缺陷多动障碍的亚型，我们需指出注意缺陷多动障碍患儿得共患病的概率很高，他们常伴有外化障碍，包括对立违抗障碍（ODD）和品行障碍（CD）。因为共患病的缘故，要找到注意缺陷多动障碍的特有病因也变得更加困难。尽管在不伴有对立违抗障碍或品行障碍行为的情况下，注意缺陷多动障碍依然存在，但是早发性品行障碍往往伴有注意缺陷多动障碍的前期和当前症状。而且，大部分研究没有严格控制注意缺陷多动障碍伴有对立违抗障碍和品行障碍等共患病。所以，如果在注意缺陷多动障碍研究中没有排除伴有对立违抗障碍和（或）品行障碍的被试者，那么我们就不能对中枢神经系统功能上出现的差异进行独立分析，这就有可能使报道的研究结果复杂化和不一致。

另外，最近行为遗传学研究表明：包括冲动、品行问题、反社会人格和滥用药品在内的外化行为具有共同的遗传易感性，这种易感性体现为隐性冲动性状，在合适的环境中该性状的行为表达就会显现（Krueger et al.，2002）。下面我们所要讨论的与冲动的神经生物学基础有关的理论，可以延伸到注意缺陷多动障碍以外的一些疾病的共同遗传风险。这种解释与品行障碍的生物社会发

展模型相一致，在该理论模型中，如果给予保护性家庭环境，这种通过遗传获得的冲动将会导致单纯型注意缺陷多动障碍，但是如果在强制和不稳定的抚养条件下，暴露于品行不良的同龄人、暴力及犯罪等的高危环境中，冲动将会导致更加严重的品行问题和行为失调（参见 Beauchaine，Gatzke-Kopp，& Mead，出版中；Lynam et al.，2000；Patterson，DeGarmo，& Knutson，2000）。考虑到这些警示，我们写本章的目的是讨论冲动的神经生物学基础，并发展多巴胺缺陷的理论——多巴胺缺陷会导致动机不足，进一步导致多动/冲动型和混合型的注意缺陷多动障碍。

多巴胺神经生物学

人们普遍认为多巴胺与注意缺陷多动障碍的病理生理机制直接相关。这种相关性的有力证据是哌醋甲酯（利他林）和其他多巴胺激动剂能有效治疗注意缺陷多动障碍的症状。许多注意缺陷多动障碍的动物模型也涉及中枢多巴胺能系统（Davids，Kehong，Tarazi，& Baldessarini，2003；Sagvolden，2001；Sullivan & Brake，2003），并且注意缺陷多动障碍的分子遗传学研究几乎都集中研究包括多巴胺功能的基因（DiMaio，Frizenko，& Joober，2003；Swanson & Castellanos，2002）。然而，尽管很多证据一致显示多巴胺从根本上参与了注意缺陷多动障碍的表达，但是精确的多巴胺子系统及其功能障碍的本质尚存在很多争议。

中枢神经系统中的多巴胺能投射是广泛且复杂的，通常被分为三个主要的子系统：中脑皮质系统、中脑边缘系统和黑质纹状体系统。这些系统还包括同时起作用的神经解剖学环路。一般认为，中脑皮质系统与执行功能有关，包括维持与特定目的或规则相关的行为；中脑边缘系统与奖励的动机反应有关；黑质纹状体系统与运动反应有关（Kandel，2000）。尽管在概念上这些系统的功能各不相同，但其相互联系却十分密切，并且各系统的功能性整合对于目标－指向性行为的合理执行是至关重要的（Tisch，Silberstein，Limousin-Dowsey，& Jahanshahi，2004）。此外，这几个系统都与注意缺陷多动障碍理论相关。但是，注意缺陷多动障碍先证者的这三个系统是否出现了广泛的多巴胺功能障碍，或者其中某一系统出现了功能障碍而另外的系统相对完好？对于这些问题我们还没有明确答案。接下来，我们将详细介绍构成这三个系统的神经解剖学回路，并提供这些系统与注意缺陷多动障碍病理机制相关联的依据。在这以后，我们还将讨论另外两个与注意缺陷多动障碍相关的脑区，即前扣带回皮质

和小脑蚓部。

黑质纹状体系统

黑质纹状体系统由源于黑质致密部的多巴胺能神经元构成，而黑质致密部位于中脑腹侧背盖区（VTA）附近（Saper，2000）。这些神经元向背侧纹状体投射，背侧纹状体包括尾状核及壳核（Swartz，1999），这两者是基底节的组成部分。我们知道，黑质纹状体系统与运动功能相关联，并且在运动障碍性疾病（如帕金森病和亨廷顿舞蹈病）中会出现该系统的功能失调（DeLong，2000）。但是，也有研究表明基底节可能与运动处理相关联：这些结构通过抑制外来的和无关的活动，从而促进有计划的或目的－导向的运动（Marsden & Obeso，1994）。这种可能性提示基底节在运动执行过程中只是起调节作用，而不起主要作用（TiSch，2004），而且这种调节作用是在整合多巴胺通路的多种功能时发生的。比如，当黑质神经元对预期的奖励作出回应时，会改变自身的放电方式（Ljungberg，Apicella，& Schultz，1992），这种作用通常有伏隔核控制。这些神经元可能并不直接对奖励的显著性作出反应。相反，它们可能对黑质纹状体系统进行信息输入，从而使行为对预期的奖励作出调节。该观点表明黑质纹状体系统中多巴胺缺乏会导致更多不加选择的且与特定目标－行为无关的动作，这种动作常见于注意缺陷多动障碍患儿，他们通常伴有过多的运动反应，这些运动反应干扰了目标的完成。

神经解剖学研究证据也表明注意缺陷多动障碍存在背侧纹状体缺陷。神经影像研究已经反复证实了这一点，因此我们基本上可以确定背侧纹状体区功能失调导致了注意缺陷多动障碍的症状。结构神经影像研究更明确地发现注意缺陷多动障碍患儿的尾状核或者出现体积异常或者双侧不对称（Castellanos，1996，2003；Filipek，1997；Hynd，1993）。而功能神经影像研究也证明了尾状核的功能异常。利用正电子断层扫描术对静息状态下的注意缺陷多动障碍患者进行研究，研究人员发现他们的背侧纹状体区的血流量降低（Lou，Henr-ikSen，Bruhn，Bomer，& Nielsen，1989）。另外，利用单光子发射计算机体层摄影（SPECT）对注意缺陷多动障碍进行研究，人们发现背侧纹状体区多巴胺载体密度增加（Krause，Dresel，Kranse，Fougere，& Ackenheil，2003），这可能导致多巴胺摄取增加，从而使受体的活性降低。该研究发现表明结构缺陷可能反映了该区域的多巴胺功能减弱。功能磁共振成像研究可以进一步说明这一问题，因为通过 fMRI 研究我们可以将功能失调与特定实验任务中的行为表现

直接联系起来。多数fMRI研究都包括了运动抑制任务，如停止信号任务或者go/no-go任务，这些任务要求被试者抑制优势运动反应。这些任务旨在研究背侧纹状体区的功能，利用这些任务的研究通常表明注意缺陷多动障碍被试者的黑质纹状体存在功能缺陷。

虽然研究人员一致认为黑质纹状体系统缺陷，尤其是背侧纹状体缺陷与注意缺陷多动障碍的病理机制相关，但是尚不能确定这些缺陷是否是影响注意缺陷多动障碍症状表达的最主要因素。黑质纹状体系统和它的组成结构很少独立地起作用。许多注意缺陷多动障碍的研究理论认为黑质纹状体系统的功能失调有可能是由于其他多巴胺系统的反馈不足而引起的，因此不一定是引起注意缺陷多动障碍的最终原因。大多数研究都认为中脑皮质系统或中脑边缘系统在注意缺陷多动障碍的病理机制也发挥作用，并且两者都与背侧纹状体相关联。

中脑皮质系统

中脑皮质系统由多巴胺能环路构成，该环路源于VTA，向背外侧前额皮质、额叶皮质及前扣带回皮质投射（Swartz，1999）。其中，背外侧前额叶皮质与更高层次的认知功能相关。该系统中的环路包括与尾状核头部的连接，尾状核负责长期目标-导向行为的计划、组织和监控，这些活动就是所谓的“执行功能”（Tisch，2004）。这些更高层次的任务使人们能够长期地坚持目标并调节自身行为，但是注意缺陷多动障碍患儿通常不具备这种能力。这种能力缺陷的存在，使得研究人员认为额叶功能障碍就是注意缺陷多动障碍个体发生过程中的主要缺陷（Barkley，1997；Nigg，2001）。Barkley（1997）认为在即时强化缺失而又必须实现长期目标的情况下，额叶负责掌控与长期目标相关的行为以及自我约束。在奖励不一致或延迟奖励的情况下，我们可以观察到注意缺陷多动障碍患儿不能很好地完成任务，这可以用额叶功能失调来解释。然而，行为缺失还不能对所涉及的神经结构提供足够的支持；研究者还需要进行神经功能的研究，才能得出确切的结论。

从神经解剖学角度来说，这种理论是可行的。额叶损伤使得动机结构重新承担起对目标-指向行为的控制，动机结构是中脑边缘叶多巴胺系统中物种起源上发生较早的结构。从理论上讲，这种转变会使脑资源集中到即时强化上，而无法实现长期行为的调节。Sullivan 和 Brake（2003）所描述的注意缺陷多动障碍啮齿类动物模型支持这一假设。该模型认为额叶皮质功能失调是导致注意缺陷多动障碍的主要原因。他们认为，额叶皮质区多巴胺传递不足致使腹侧

纹状体中的多巴胺功能亢进，而腹侧纹状体包括与奖励寻求行为相关的伏隔核（见下文）。通常情况下额叶皮质对腹侧纹状体进行持续性控制，但是根据该模型，注意缺陷多动障碍缺失这种控制，致使伏隔核对各种各样的刺激都进行放电。理论认为，伏隔核中不能控制的多巴胺神经元周期性放电使得行为反应增加，并会使不可预见的奖励与无关刺激间的联系性增强（Grace，2001）。

在神经影像文献中我们也能找到额叶皮质与注意缺陷多动障碍相关联的证据。通过结构神经影像研究，人们发现注意缺陷多动障碍患儿的前额叶体积缩小（Castellanos et al.，1996；Filipek et al.，1997；Kate et al.，2002；Mostofsky，Cooper，Fates，Denckla，& Kaufmann，2002）。然而，多数此类研究仅仅关注额叶和纹状体，没有检测其他脑区（Dursmn，2003）。最近，Castefianos及其同事（2002）研究发现，注意缺陷多动障碍被试者的四个脑叶都出现了皮质体积缩小，这表明注意缺陷多动障碍存在广泛的结构缺陷。我们还不完全清楚这些结构缺陷的功能含义。通过静息态功能神经影像研究，人们发现注意缺陷多动障碍患儿的前额叶皮质活动降低（Kiln，Lee，Shin，Cho，& Lee，2002）。虽然结构研究反复证实前额叶体积缩小，但功能研究却多次表明在抑制－相关任务中前额叶的活动增强（Schulz，Newcorn，Fan，Tangy，& Halperin，2005；Schweitzer，2004）。这种相对增强可以提示效率降低或者代偿作用，但对产生这种现象的机制还缺乏明确解释。

根据注意缺陷多动障碍的中脑皮质模型，多巴胺激动剂（如哌甲酯）可以通过两条途径中的其中一条起作用。因为哌甲酯通过抑制重摄取而提高突触间隙多巴胺水平，我们不妨假设哌甲酯的作用区域为多巴胺不足的区域，在该模型中也就是额叶皮质。然而，SPECT 及 PET 研究明确地表明哌甲酯主要对纹状体中的多巴胺活动起治疗作用（Vles，2003；Volkow，Fowler，Wang，Ding，& Gatley，2002），这一发现认为额叶皮层并不是治疗作用的主要区域。此外，如果考虑到该模型的假说，即在腹侧纹状体中的多巴胺活动是过量的，那么多巴胺激动剂只会使症状加剧而不可能缓解。

为了使哌甲酯的疗效与注意缺陷多动障碍的中脑皮质模型相符合，我们需要更详细地描述纹状体中多巴胺的作用形式。据 Grace（2001）所述，纹状体多巴胺活动有持续性和周期性两种特性。持续性活动是指额叶结构对腹侧纹状体实施调控，阻止纹状体细胞放电。当奖励性刺激足够强烈时，纹状体进行周期性放电，从而激活了多巴胺突触后受体。这种周期性活动是对特定刺激的直接反应。所以，持续性调控是抑制性的，对兴奋性周期放电起调节作用。我们可以利用不同的多巴胺受体亚型来区分这两种活动。到目前为止我们已经确定

了五种多巴胺受体，根据其属性将其分为两类：D1 样（兴奋型）受体和 D2 样（抑制型）受体。D1 亚型属于突触后受体，被从突触前神经元释放到突触间隙的多巴胺激活。一旦被激活，它们就会增强神经活动。这是一种周期性反应。相比之下，D2 亚型属于突触前受体，被脱离了突触的细胞外多巴胺激活。这一现象是多巴胺含量超过重摄取容量时出现的抑制性反馈机制。所以，当多巴胺脱离突触间隙，突触前受体就发出多巴胺停止释放的信号。一般认为，纹状体中布满了细胞外多巴胺，这就持续地抑制了更多的多巴胺释放，除非有一种强有力的动作电位超过其信息输入的阈值，使其发生周期性放电（Grace，2001）。小剂量的多巴胺激动剂能增强具备抑制作用的持续性调控，从而抑制多巴胺的周期性释放（Cooper，Bloom，& Roth，2003）。

虽然额叶功能障碍假说颇具感染力，但神经影像研究所提供的相关证据尚不充分。而且，有趣的是，有研究人员对注意缺陷多动障碍患儿做了一项功能影像实验，该实验研究了被试者服用哌甲酯以及停用该药时的两种情况，实验结果令研究人员对额叶皮质的主要作用产生质疑。在该 fMRI 试验中，注意缺陷多动障碍患儿在停用哌甲酯时，额叶激活水平较高而纹状体激活水平较低，这一现象与中脑皮质缺陷理论大相径庭（Vaidya，1998）。在服用哌甲酯后，注意缺陷多动障碍患儿和正常控制组被试的额叶血流灌注都增加了，但是只有注意缺陷多动障碍患儿的纹状体血流灌注增加。这一发现使研究人员产生了疑问：在神经影像研究中观察到的额叶缺陷是否是额叶皮质的核心功能缺陷？还是来自其他多巴胺系统的输入不足？几乎所有心理障碍都伴有不同程度的额叶功能障碍，这一点说明了额叶对大多数低级脑结构有监控及调节作用。因此，注意缺陷多动障碍的特定病理缺陷有可能位于其他区域。

中脑边缘系统

和中脑皮质通路一样，中脑边缘通路也起源于腹侧背盖区。这些多巴胺神经元向腹侧纹状体（伏隔核）、杏仁核、膈核以及海马体投射（Swartz，1999），这些结构对于动机行为起着重要作用。人们认为伏隔核是动物向奖励提示作出反应，并将权变奖励与行为表现整合起来的主要结构。Gray（1987）假设腹侧背盖区向伏隔核（中脑边缘叶）的多巴胺能投射激活某个能对激励作出反应的组织，而从黑质向背侧纹状体（黑质纹状体）的多巴胺能投射负责动机反应的执行。中脑边缘系统的个体差异与寻找新奇的个性特征（Cloninger，1986）和药物滥用的倾向性有关（Bardo，Donohew，& Harrington，

1996）。毫无疑问，该系统在一系列外化障碍中起了作用，包括注意缺陷多动障碍，然而，人们对该系统如何发挥作用的确切机制尚存在争议。

根据 Gray 的假设，有些行为学研究认为，中脑边缘叶多巴胺系统过度激活导致奖励 - 寻求行为增加，这是外部化障碍的明显标志（Matthys，van Goozen，de Vries，Cohen-Kettenis，& van Engeland，1998；Quay，1993）。这一观点的解剖学证据来自 Sullivan 和 Brake（2003）的啮齿类动物模型，他们认为中脑边缘叶过度激活是对中脑皮质缺陷的反应。尽管这一理论（腹侧纹状体过度激活导致行为过分活跃）的合理性还存在质疑，但是一些研究人员还是认为，伏隔核中的多巴胺激活不足是注意缺陷多动障碍直接的病因学因素（Beauchaine，2002；Sagvolden，2001；Sagvolden & Sergeant，1998）。Sagvolden 利用啮齿类动物模型，并研究了多巴胺对学习的作用，首次提出了该理论（Sagvolden，2001）。Sagvolden 及其同事（2005）推测在注意缺陷多动障碍情况下，中脑皮质系统与中脑边缘系统中多巴胺活动的持续性和周期性放电不再相互关联，并且额叶和纹状体的多巴胺系统都发生缺陷。而他们提出的这种缺陷造成了增强延迟梯度的缩短，我们将在下文中对此展开详细阐述。

有研究观察了灵长类动物应对激励的多巴胺活动，这些研究表明多巴胺活动对于行为及奖励权变的学习起关键作用（Tremblay，Hollerman，& Schultz，1998）。当动物遇到奖励时，其伏隔核中的多巴胺细胞会在联想学习过程中进行放电。这一加工使得动物将奖励和自身行为的控制相结合。Sagvolden 及其同事（2005）认为注意缺陷多动障碍患儿缺少上述过程，因为其该区域多巴胺发生缺陷，致使他们很难将行为权变与奖励联系起来。这种缺陷缩减了注意缺陷多动障碍患儿将行为权变与奖励联系起来所用的时间。结果就是，如果注意缺陷多动障碍患儿没有因某一行为而立即获得奖励，他或她就无法学会该行为与最终奖励之间的联系，而正常儿童在较长时间间隔后仍能将行为和奖励联系起来。所以，注意缺陷多动障碍患儿希望立刻得到满足，其行为都是为了即刻奖励——这些是注意缺陷多动障碍患儿的典型行为模式（Sagvolden，Aase，Steiner，& Berger，1998）。在该模型中，多巴胺激动剂（如哌甲酯）能直接提高伏隔核内的多巴胺水平，从而强化了增强梯度，这样患者就会用更多的时间将行为与奖励联系起来。这些发现强调，除了药物治疗，行为疗法也非常重要。依据该模型，药物治疗只能使调节学习的强化梯度正常化。

长期以来，动机研究提示觉醒降低是外在行为障碍的病因，这也给中脑边缘叶多巴胺功能失调提供了理论依据（Ellis，1987）。适度兴奋理论（Optimal arousal theory）推测，觉醒降低是有害的，儿童会逐渐地通过感觉 - 寻求行为

来提高长期低觉醒导致的激活不足。Haenlein 和 Caul（1987）也推测与正常儿童相比，注意缺陷多动障碍患儿完成行为任务需要更多的奖励。所以，注意缺陷多动障碍中典型的不加约束的奖励－寻求行为和其他外在障碍，可能是中脑边缘叶多巴胺水平需要提高的结果。与该理论相一致，中枢多巴胺活动降低是易激惹性的一种先兆（Laakso，2003）。而且，中枢多巴胺活动增强意味着心情愉悦，情绪稳定（Ashby，1999）。从该模型可以得出，通过增强中脑边缘叶多巴胺活动，多巴胺激动剂可以产生一种镇静效果，从而避免在行为上达到相同结果的一些需要。Sagvolden 模型从神经解剖方面支持这种理论，但是也产生了一种略微不同的功能解释。

人们通过心理生理学研究来检测心脏对奖励的反应（这种反应与交感神经系统相关），这也为边缘叶多巴胺功能失调理论提供了依据。交感神经系统与副交感神经系统（分别简称为 SNS 和 PNS）都对周期性（频率相关性）心搏起作用，越来越多的研究人员认为，实验中被试者对奖励作出反应时（Berntson，Cacioppo，Quigley，& Fabro，1994），我们有必要区分交感神经和副交感神经各自所起的作用。有研究同时记录了这两种神经系统的活动，发现交感神经只对特定的奖励状态有反应，而副交感神经对很大范围的刺激都有反应（Brenner，Beauchaine，& Sylvers，2005）。在此类研究中，与交感神经系统相关的心脏反应以心脏射血前期（PEP）为标识，心脏射血前期即收缩间期，它只受自主神经系统中的交感神经的影响（Sherwood，1990）。交感神经系统被激动时，趋向行为准备所需的心输出量随之增加，心脏射血前期间期（左心室去极化和左心室射血进入大动脉需要的时间）缩短。因此，心脏射血前期可能是中脑边缘叶多巴胺对奖励反应的生理心理学标志。与这种观点相一致的是，多巴胺激动剂灌注到中脑边缘叶结构中，会通过感应性调节增加血压和心输出量（van den Buuse，1998）。

如果心脏射血前期确实能提示中脑边缘叶激活，我们就能把它当做激励任务中的外周标志，从而帮助解决外在障碍中脑边缘叶理论的“过度激活”和“激活不足”的争论。我们已经在三项外化疾病的精神病理研究中用到了心脏射血前期这一指标，这三项研究的被试者涵盖了学龄前儿童到青少年。第一项实验中，研究人员发现患注意缺陷多动障碍以及注意缺陷多动障碍伴品行障碍的青少年的皮电活动都明显减弱（Beauchaine，Katkin，Strassberg，& Snarr，2001）。该发现和常见于冲动男性病例的低特质焦虑是一致的。但是，只有患注意缺陷多动障碍并伴品行障碍的青少年对奖励的心脏射血前期反应减弱，这说明中脑边缘叶对奖励的反应性缺陷可能只是针对攻击性外化行为而非纯粹的

注意缺陷多动障碍。其后的一项研究中，被试者为4—6岁的学龄前儿童，这些儿童已经表现出了早期的注意缺陷多动障碍及对立违抗性障碍的症状，因此他们很有可能患上品行障碍，研究表明这些儿童对奖励的心脏射血前期反应减弱（Crowell，2006）。第三项研究的被试者为中学生，这些被试者身上注意缺陷多动障碍及品行障碍症状非常明显，研究也得出了相同的结果（Beauchaine）。由此，我们知道心脏射血前期反应缺陷可以发生在多个发展阶段，其诊断意义也相似。对奖励的心脏射血前期延长或者与交感神经系统相关的心脏反应减弱，似乎提示这些被试者儿童中脑边缘叶多巴胺系统的功能减退。尽管这种机制支持外化障碍病人中脑边缘叶激活不足的假说，但是尚未建立与不伴共患障碍的注意缺陷多动障碍间的特定联系。但是，另有两项研究检测了注意缺陷多动障碍患儿对奖励的心率反应，他们发现注意缺陷多动障碍患儿与对照组相比表现出了明显缺陷。虽然这两项研究并没有区分交感神经系统和副交感神经系统的作用，但是结果与Beauchaine及其同事的研究发现是一致的，也就是交感神经的作用减弱了。不过，这两项实验都没有筛除伴有品行障碍的患者，所以这一结果是不是注意缺陷多动障碍特有的表现尚不得知。如果这些发现适用于那些单纯的注意缺陷多动障碍，那么将中脑边缘叶功能失调的动机模型和学习模型相结合，将提示注意缺陷多动障碍患儿寻求奖励的动机非常强烈，但学会如何增加奖励可能性的能力却欠佳。这些理论与以下理论相矛盾：（1）中脑边缘叶过度活动诱导奖励－寻求行为；（2）对无关刺激表现出过度的奖励反应。

前扣带回

前扣带回皮质（anterior cingulate cortex，ACC）是另一个与注意缺陷多动障碍相关的神经结构。我们之所以单独讨论该结构是因为它既不属于注意缺陷多动障碍理论中的中脑皮质系统（与认知相关），也不属于中脑边缘系统（与动机相关）。相反，前扣带回皮质具备复杂的功能，它处于这两个系统的连接处。前扣带回皮质是Posner注意网络的组成部分（Posner和Petersen，1990），它可能导致了注意缺陷多动障碍中与注意相关的症状。为了证实该推测，有研究人员做了几项神经影像学实验。实验表明，与对照组相比患注意缺陷多动障碍的被试者在go/no－go和Stroop任务中前扣带回激活减弱（Bush，1999；Durston，2003）。

Posner和Petersen最初认为前扣带回皮质与目标察觉有关（Posner & Pe-

tersen，1990）。之后的研究表明前扣带回皮质对于被试者在 go/no - go 和 Stroop 等任务中的表现非常重要，这些任务要求被试者对竞争反应作出选择。通过这一发现研究人员得出结论：前扣带回皮质与行为决策过程中的冲突解决有着密切联系（Miller & Cohen，2001）。这一推论强调了前扣带回皮质的认知功能。但是传统上，根据前扣带回皮质受损病人对事物漠不关心的特征，人们认为前扣带回皮质与动机性功能相关，负责该功能的是中脑边缘系统和边缘皮层（Chow & Cummings，1999）。

最新的前扣带回皮质理论将不同功能融合在一起，称前扣带回皮质为"情感与认知的交汇点"（Allman，Hakeem，Erwin，Nimchinsky，& Hof，2001，p. 107）。相应地，前扣带回皮质内部的功能细分也得以确认：其背部区域与认知功能相关；其腹部区域与情感处理相关。而且，有研究表明情感功能与认知功能之间是相互连通的，不过当时对于这些功能我们知之甚少（Bush，Luu，& Posner，2000）。针对奖励预期中出现的错误，前扣带回皮质会利用来自边缘系统的传入投射将情感与认知这两种功能相融合，从而控制行为反应（Holroyd & Coles，2002）。Brown 和 Braver（2005）认为，前扣带回皮质并不直接监控实际发生的虚报错误率，而是把多巴胺边缘输入当做"训练信号"来确认哪些情形中更容易出现错误，这样就加强了对行为的认知掌控从而提升了行为表现。他们的理论提示中脑边缘系统缺陷会引起奖励性学习的短暂缺陷，这就导致了前扣带回皮质的信息输入中断，以及负责完成任务时警觉性的认知控制投入减少。在啮齿类动物模型中，伏隔核受损导致其行为冲动，但是前扣带回受损没有引起类似状况（Cardinal，Winstanley，Robbings，& Everitt，2004）。该发现说明不伴有伏隔核功能障碍的前扣带回皮质受损并不会直接导致冲动。根据该模型，前扣带回皮质缺陷及执行控制障碍都是由中脑边缘系统功能缺陷引起的。但是，前扣带回皮质在注意缺陷多动障碍网络结构中的确切作用尚待进一步探讨。

小脑

最后一个与注意缺陷多动障碍多巴胺理论相关的结构是小脑。小脑负责动作行为的协调性和时间掌控，并且可能与注意转移以及大脑皮层区神经活动的同步性也有关系（Ivry，2003）。到目前为止，人们认为小脑的神经支配受到去甲肾上腺素和血清素的影响。但是，我们还不清楚是否存在小脑蚓部的大量多巴胺能投射（Melchitzky & Lewis，2000），不过这已经成为注意缺陷多动障

碍研究中引起广泛关注的令人感兴趣的领域（如 CasteUanos & Tannock，2002；Swanson & Castellanos，2002）。文献中明确记录了注意缺陷多动障碍患儿在动作协调和时间加工上的缺陷，还有研究表明注意缺陷多动障碍患者的小脑蚓部体积缩小（如 Berquin，1998；CasteUanos，1996；Durston，2003）。根据上述研究发现以及小脑的协调功能，一些研究人员认为小脑可能调节中脑皮层前纹状体环路（Giedd，Blumenthal，Molloy，& CasteUanos，2001）。但是，注意缺陷多动障碍的小脑理论属于新兴理论，而且研究人员对上述协调作用的神经机制还没有给出明确解释。相比之下，关于注意缺陷多动障碍中黑质纹状体、中脑皮质及中脑边缘系统功能障碍的理论已经比较完善。因为注意缺陷多动障碍的小脑理论刚被提出，并且小脑发育不完全可能并非冲动的神经基础，因此对于该理论我们不再展开讨论。

结论及未来研究方向

研究已经提出了很多不同的注意缺陷多动障碍理论。这些理论可以分为两类，一类主要关于额叶，而另一类主要关于边缘系统。这两类理论的依据都表明注意缺陷多动障碍患儿可能有病因的异质性。注意缺陷多动障碍表现出一系列症状，包括多动、冲动、健忘、粗心、认知注意涣散、烦躁不安和行为活动需求过多。我们可能太注重将脑功能与诊断症状相结合，而将多种症状归纳为单一的一种综合征可能略显武断。我们可以根据不同的症状组合对注意缺陷多动障碍进行诊断，即使症状仅表现为多动和其他亚型。迄今为止，对于伴有前额叶缺陷、纹状体缺陷或两种缺陷兼而有之的儿童，研究人员并没有着重区分他们的特点。相反，研究人员肯定地认为所有符合注意缺陷多动障碍诊断标准的儿童其病因都是相同的。人们只是将注意缺陷多动障碍患儿与正常对照组进行比较研究，而没有将注意缺陷多动障碍的各个亚型进行比较，因而各亚型间的差异也就无从而知。以下的几个问题将会拓展我们的研究。

注意缺陷多动障碍是否有病因的异质性?

或许我们不可能得出关于注意缺陷多动障碍的简单统一的理论，并且在 DSM 诊断标准中有两个或更多的不同病理机制引发了相同的行为表征表现。相当多的证据表明额叶功能障碍确实会引发与注意缺陷多动障碍相关的冲动行为。但是，如果负责协调动机行为的较低位脑结构出现缺陷也会引发类似冲动

行为，如果我们能够通过恰当的测试将注意缺陷多动障碍患儿分为不同亚组，各个亚组发生缺陷的脑区也各不相同，那么我们就可以研究各组的行为特征并且就以下几个方面进行探讨：（1）各组是否表现出不同的症状；（2）各种行为干预是否对其有效；（3）不同种类、不同剂量的药物干预是否对其有效；（4）各组又是否需要不同的方法来缓解症状。

要对额叶功能障碍患者进行有效检测，我们首先应利用一系列神经心理测验，这些测验的特异度不高，但作为无创的诊断方式，他们能帮助我们鉴别出哪些患者需要进一步的检测。之后，我们应该利用脑电图，或者更为理想的话，利用功能神经影像对额叶功能障碍进行直接评定。尽管结构影像技术已经常被用于注意缺陷多动障碍的研究中，但是这些研究不能提供功能影像学研究所提供的信息。注意缺陷多动障碍儿童有患多种精神疾病的危险，尤其是如果他们处于高危环境之中；结构缺陷可能反映了他们的同患疾病，但却无法向我们提供注意缺陷多动障碍特定病理的相关信息。因此，功能影像研究的关键就在于关注特定结构，这些结构能在特定理论意义的实验任务中同时激活并作出反应以此可以检验功能失调系统的假说是否成立。在奖励相关的背景下，我们如果采用适当的评价，就更加容易发现心理生理功能的动机缺陷（Beauchaine，2001；Crone，2003；Fowles，1980；Iaboni，1997），但是这些发现尚需要中枢神经系统品行障碍功能神经成像评估来验证。

是否特定区域缺陷能够解释注意缺陷多动障碍综合征的特定症状?

第二种可能性是目前我们对注意缺陷多动障碍综合征的定义，确实能诊断具有一类相同冲动症状的儿童，但是本章讨论的各个系统分别引起不同种类的缺陷。这种可能性提示单一区域的孤立的功能障碍只能引起阈限症状，而多个区域的功能障碍同时作用就能造成功能损伤。最近，有研究人员专门检测了尾状核体积，发现大脑双侧不对称性能够解释父母-报告的注意缺陷症状，但几乎不能解释多动/冲动症状（Schrimsher，Billingsley，Jackson，& Moore，2002）。与许多研究一样，该研究也表明尾状核与执行功能和认知的关系十分复杂；该发现还提示中脑皮质及黑质纹状体缺陷与注意缺陷多动障碍认知特征的关系更为紧密，而中脑边缘缺陷引起了多动和冲动症状。有研究人员推测注意缺陷多动障碍的多动症状尤其反映了感觉寻求（Antrop，Roeyers，Van Oost，& Buysse，2000）。因此，我们应该对动机进行心理生理学及神经学评估，并将这种评估与多动症状联系起来，但到目前为止这项工作还没有开展。

关于注意缺陷多动障碍神经解剖学特性的观点也是成立的。在许多文献中，研究人员指出前额叶皮质与精神疾病相关，这一点不足为奇，因为前额皮质在调节较低位脑结构中起着重要作用。但是，前额叶皮质区由若干亚区组成，各亚区的结构与功能也各不相同（Chow & Cummings，1999）。其中，腹侧区和眶额叶区与奖励处理相关，并向腹侧纹状体提供抑制性反馈信息（Chow & Cummings，1999；Elliot，Friston，Dolan，2000；Knutson，Fong，Adams，Varner，& Hommer，2001；O'Doherty，Kringelbach，Rolls，Hornak，& Andrews，2001；Tremblay & Schultz，1999）。想要区分注意缺陷多动障碍中病因相同的各个亚组，我们必须确认各种缺陷所发生的特定区域，因为额叶缺陷可能包含执行功能缺陷和动机性缺陷。另外，要对眶额叶区进行评估，我们需要利用脑成像技术，因为较少有侵入性检查将功能定位到这些区域。

这些系统的缺陷是否能可靠地区分各种外化障碍?

Nigg（2003）认为脑皮质发生缺陷的儿童易患注意缺陷多动障碍，而动机缺陷更有可能表现在品行障碍之中。某一系统的缺陷可能会引起冲动、类似注意缺陷多动障碍的症状，而多个系统的缺陷使发生外化障碍的几率大大增加。但是，这种可能性并没有经发展性范式检验。Beauchaine 等所做的心理生理学研究表明动机缺陷是伴有品行障碍的注意缺陷多动障碍所特有的（Beauchaine，2001）。不过，其他研究人员在注意缺陷多动障碍的动机缺陷研究中，并没有发现他们出现品行障碍（Crone，2003；Iaboni，1997）。注意缺陷多动障碍多模式治疗研究表明，不管注意缺陷多动障碍患儿是否共患内化障碍，他们接受药物治疗与行为干预的效果都不尽相同（Newcorn，2001）。我们还需进一步研究共患外化障碍对治疗的影响。另外，到目前为止，还没有研究者在中枢神经系统层面系统地区分并比较注意缺陷多动障碍与品行障碍，来探讨两者潜在的功能性差异，尤其是在动机处理方面的差异。目前我们正开展一项 fMRI 研究，该研究将探讨注意缺陷多动障碍患儿与品行障碍患儿在奖励处理过程中自主观察的神经机制。

应该考虑什么类型的发展观点?

注意缺陷多动障碍理论很少涉及症状表达发展过程的重要性。然而发展过程十分重要，其重要性体现在以下几个方面。

首先，神经事件的不同发展阶段能够很大程度上影响行为的结果。在多巴胺损伤的啮齿类动物模型研究中，Davids 等人发现多巴胺衰竭造成成年大鼠的运动障碍，但幼龄大鼠受相同损害却出现多动障碍（Davids，2003）。有趣的是，与幼年患病的注意缺陷多动障碍相比，成年注意缺陷多动障碍患者常表现出行为及生物学上的多种缺陷（Ernst，Zametkin，Matochik，Jons，& Cohen，1998），这充分说明了我们应该非常谨慎地根据发展阶段来推断研究结果。

其次，神经活动反映了大量发展性变化中的动态过程。通常情况下，中枢神经系统的可塑性能够弥补功能上的缺陷。比如，慢性多巴胺过量会使受体位点减少、重摄取增加或者抑制性突触前反馈机制增加，这三者都能对多巴胺过量进行功能性修正。所以，功能性缺陷并非一成不变，我们需要加深对动态发展机制的了解，尤其是因为我们对于长期性多巴胺激动剂治疗所产生的结构及功能性转变的了解还很有限，而这一点正是现在很多注意缺陷多动障碍儿童脑功能研究中没有考虑的。

最后，注意缺陷多动障碍的病理机制本身也是发展变化的，而且我们对于发展过程中神经变化与相关行为变化间的关系知之甚少。许多注意缺陷多动障碍患儿在青少年晚期自然恢复正常（Amevican Psychiatric Association，2000）。这一现象有助于我们了解中枢神经系统发展对注意缺陷多动障碍的作用，尽管这种作用并不是直接的。有研究人员将童年期患注意缺陷多动障碍但症状至青少年期已有所缓解的患者与症状一直持续至青少年期的患者进行比较，发现症状缓解者其腹外侧前额皮质的激活范围要比症状持续者小很多。症状缓解者的腹外侧前额皮质功能的效率有所提高，这与其在 go/no－go 任务中行为学表现介于确诊注意缺陷多动障碍患者与正常人之间的现象是吻合的。

我们所观察到的额叶功能的提高是非常重要的，特别是由于额叶功能直到青春期才发育成熟（Sowell，Thompson，Tessner，& Toga，2001）。那些额叶成熟水平低于正常同龄人的儿童可能会表现出冲动行为和认知障碍，但是随着年龄的增长，他们会赶上同龄人，从而消除这种疾病。此外，有中脑边缘叶动机缺陷的儿童会表现出多动症状，但他们具有较强的执行功能，可是这种执行功能被他们的冲动有关的风险所抵消。根据动机缺陷可能会导致感觉－寻求行为的假设，研究人员将感觉－寻求行为的程度与那些没有达到诊断标准儿童的表现进行对比，会得出更有意义的发现。

注意缺陷多动障碍与教育

注意缺陷多动障碍会严重影响患儿的学习成绩，它是学校教师及管理人员面临的一大难题。因此，我们必须努力提高该疾病诊断的准确性和治疗的效果。在本章中我们强调了可能参与注意缺陷多动障碍的病理机制的多个复杂的脑系统。而且，仅存在微小差异的不同大脑系统（前额叶系统与边缘系统）的功能障碍所引发的注意缺陷多动障碍亚型在行为表征上相似，但在神经学上可能是完全不相关的亚型。本章中我们也提到，治疗注意缺陷多动障碍使用的精神兴奋剂的作用机理还没有完全明确。但是，根据 Sagvolden 及其同事的理论，药物治疗可以使刺激 - 反应获得的强化梯度趋于正常，从而使注意缺陷多动障碍患儿掌握在更长强化间隔后的行为权变，这说明了当患儿还没有掌握正确行为权变时，想要提升其行为表现，仅进行药物治疗是不够的。因此，在注意缺陷多动障碍的治疗过程中，我们还必须对父母及教师进行有效培训来为患儿营造出良好的教育环境；大量的疗效研究及药物试验说明最有效的长期治疗方案通常包括了行为权变管理（Beauchaine，Webster-Stratton，& Reid，2005；Conners，2001；Hinshaw，Klein，& Abikoff，2002）。过去，有研究人员研究了课堂行为管理，发现经常给予注意缺陷多动障碍患儿纪念品或是得分作为强化刺激，对他们获取有价值的奖励有积极作用。针对注意缺陷多动障碍患儿冲动行为的最优行为管理，不仅能增强其积极行为的意识还能使其了解消极行为的后果（如 Reid，O'Leary，& Wolff，1994）。这种方式或许有悖于传统的教育法，但是对于有较多奖励 - 寻求行为的注意缺陷多动障碍患儿来说，这也许能有效地规范其行为表现。所以，如果我们想要对注意缺陷多动障碍患儿进行有效管理，就得要求学校转变传统的评估和信息提供的职能，更积极地与家长合作共同对患儿进行持续的强化训练，从而使其行为步入正轨。我们不应该指望中枢兴奋剂疗法能“治愈”注意缺陷多动障碍患儿。学校通过与家长合作，来纠正注意缺陷多动障碍患儿已养成的不良行为，还是很有希望令这些孩子获得学业的成功，创造人生的辉煌。

参考文献

Allman，J. M.，Hakeem，A.，Erwin，J. M.，Nimchinsky，E.，& Hof，P.（2001）. The anterior cingulate cortex：The evolution of an interface between

emotion and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 107 - 117.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington DC: Author.

Antrop, I., Roeyers, H., Van Oost, P., & Buysse, A. (2000). Stimulation seeking and hyperactivity in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 225 - 231.

Ashby, F. G., Isen, A. M., & Turken, A. U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Review*, 106, 529 - 550.

Bardo, M. T., Donohew, R. L., & Harrington, N. G. (1996). Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, 77, 23 - 43.

Brakley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65 - 94.

Beauchaine, T. P. (2002). Autonomic substrates of heart rate reactivity in adolescent males with conduct disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder. In S. P. Shohov (Ed.), *Advances in psychology research* (Vol. 18, pp. 83 - 95). New York: Nova Science.

Beauchaine, T. P., Gatzke-Kopp, L., & Mead, H. (in press). Polyvagal theory and developmental psychopathology: Emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. *Biological Psychology*.

Beauchaine, T. P., Katkin, E. S., Strassberg, Z., & Snarr, J. (2001). Disinhibitory psychopathology in male adolescents: Discriminating conduct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder through concurrent assessment of multiple autonomic states. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 610 - 624.

Beauchaine, T. P., Webster-Stratton, C., & Reid, M. J. (2005). Mediators, moderators, and predictors of one-year outcomes among children treated for earlyonset conduct problems: A latent growth curve analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73, 371 - 388.

Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., Quigley, K. S., & Fabro, V. T. (1994). Autonomic space and psychophysiological response. *Psychophysiology*,

31, 44 –61.

Berquin, P. C. , Giedd, J. N. , Jacobsen, L. K. , Hamburger, S. D. , Krain, A. L. , Rapoport, J. L. , et al. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study. *Neurology*, 50, 1087 –1093.

Brenner, S. L. , Beauchaine, T. P. , & Sylvers, P. D. (2005). A comparison of Psychophysiological and self-report measures of BAS and BIS activation. *Psychophysiology*, 42, 108 –115.

Brown, J. W. , & Braver, T. S. (2005). Learned predictions of error likelihood in anterior cingulate cortex . *Science*, 307, 1118 –1121.

Bush, G. , Frazier, J. A. , Rauch, S. L. , Seidman, L. J. , Whalen, P. J. , Jenike, M. A. , et al. (1999). Anterior cingulated cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biological Psychiatry*, 45, 1542 –1552.

Bush, G. , Luu, P. , & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215 –222.

Cardinal, R. N. , Winstanley, C. A. , Robbins, T. W. , & Everitt, B. J. (2004). Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 33 –50.

Castellanos, F. X. , Giedd, J. N. , Marsh, W. L. , Hamburger, S. D. , Vaituzis, A. C. , Dickstein, D. P. , et al. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607 –616.

Castellanos, F. X. , Lee, P. P. , Sharp, W. , Jeffries, N. O. , Greenstein, D. K. , Clasen, L. S. , et al. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740 –1748.

Castellanos, F. X. , Sharp, W. S. , Gottesman, R. F. , Greenstein, D. K. , Giedd, J. N. , & Rapoport, J. L. (2003). Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1693 –1696.

Castellanos, F. X. , & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Neuroscience Reviews*, 3, 617 –628.

Chow, T. W., & Cummings, J. L. (1999). Frontal-subcortical circuits. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: Functions and disorders* (pp. 3 – 26). New York: Guilford Press.

Cloninger, C. R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Developments*, 3, 167 – 226.

Conners, C. K., Epstein, J. N., March, J. S., Angold, A., Wells, K. C., Klaric, J., et al. (2001). Multimodal treatment of ADHD in the MRA: An alternative outcome analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 159 – 167.

Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H. (2003). Dopamine. In J. R. Cooper, F. E. Bloom, & R. H. Roth (Eds.), *The biochemical basis of neuropharmacology* (8th ed., pp. 225 – 270). New York: Oxford University Press.

Crone, E. A., Jennings, J. R., & van der Molen, M. W. (2003). Sensitivity to interference and response contingencies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 214 – 226.

Crowell, S., Beauchaine, T. P., Gatzke-Kopp, L., Sylvers, P., Mead, H., & Chipman-Chacon, J. (2006). Autonomic correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *Journal of Abnormal Psychology*, 115, 174 – 178.

Davids, E., Kehong, Z., Tarazi, F. I., & Baldessarini, R. J. (2003). Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Brain Research Reviews*, 42, 1 – 21.

DeLong, M. R. (2000). The basal ganglia. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4th ed., pp. 853 – 867). New York: McGraw-Hill.

DiMaio, S., Frizenko, N., & Joober, R. (2003). Dopamine genes and attentiondeficit hyperactivity disorder: A review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28, 27 – 38.

Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Reviews*, 9, 184 – 195.

Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I.-M., Yang, Y., et al. (2003). Differential patterns of striatal activation in

young children with and without ADHD. *Biological Psychiatry*, 53, 871 – 878.

Elliot, R., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural response in human reward systems. *Journal of Neuroscience*, 20, 6159 – 6165.

Ellis, L. (1987). Relationships of criminality and psychopathy with eight other apparent behavioral manifestations of sub-optimal arousal. *Personality and Individual Differences*, 8, 905 – 925.

Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Jons, P. H., & Cohen, R. M. (1998). DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [flourine-18] fluourdopa positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, 18, 5901 – 5907.

Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N., & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48, 589 – 601.

Fowles, D. C. (1980). The three arousal model: Implications of Gray's twofactor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology*, 17, 87 – 104.

Giedd, J. N., Blumenthal, J., Molloy, E., & Castellanos, F. X. (2001). Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931, 33 – 49.

Grace, A. A. (2001). Psychostimulant actions on dopamine and limbic system function: Relevance to the pathophysiology and treatment of ADHD. In M. V. Solanto, A. F. T. Arnsten, & F. X. Castellanos (Eds.), *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience* (pp. 134 – 157). New York: Oxford University Press.

Gray, J. A. (1987). The neuropsychology of emotion and personality. In S. M. Stahl, S. D. Iversen, & E. C. Goodman (Eds.), *Cognitive neurochemistry* (pp. 171 – 190). Oxford, UK: Oxford University Press.

Haenlein, M., & Caul, W. F. (1987). Attention deficit disorder with hyperactivity: A specific hypothesis of reward dysfunction. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26, 356 – 362.

Hinshaw, S. P., Klein, R. G., & Abikoff, H. B. (2002). Childhood attention-deficit hyperactivity disorder: Non-pharmacological treatments and their

combination with medication. In P. E. Nathan & J. M. Gorman (Eds.), *A guide to treatments that work* (2nd ed., pp. 3 – 23). New York: Oxford University Press.

Holroyd, C. B., & Coles, M. G. H. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109, 679 – 709.

Hynd, G. W., Hern, K. L., Novey, E. S., Eliopulos, D., Marshall, R., Gonzalez, J. J., et al. (1993). Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *Journal of Child Neurology*, 8, 339 – 347.

Iaboni, F., Douglas, V. I., & Ditto, B. (1997). Psychophysiological response of ADHD children to reward and extinction. *Psychophysiology*, 34, 116 – 123.

Ivry, R. B. (2003). Cerebellar involvement in clumsiness and other developmental disorders. *Neural Plasticity*, 10, 143 – 155.

Johnston, C. (2002). The impact of attention deficit hyperactivity disorder on social and vocational functioning in adults. In P. S. Jenson & J. R. Cooper (Eds.), *Attention deficit hyperactivity disorder* (pp. 1 – 21): Kingston, NJ: Civic Research Institute.

Kandel, E. R. (2000). Disorders of thought and volition: Schizophrenia. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4th ed., pp. 1188 – 1208). New York: McGraw-Hill.

Kates, W. R., Frederikse, M., Mostofsky, S. H., Folley, B. S., Cooper, K., MazurHopkins, et al. (2002). MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 116, 63 – 81.

Kim, B.-N., Lee, J.-S., Shin, M.-S., Cho, S.-C., & Lee, D.-S. (2002). Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder: Statistical parametric mapping analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 219 – 225.

Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., & Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *NeuroReport*, 12, 3683 – 3687.

Kotkin, R. (1998). The Irvine paraprofessional program: Promising practice for serving students with ADHD. *Journal of Learning Disabilities*, 31, 556 – 564.

Krause, K.-H., Dresel, S. H., Krause, J., la Fourgere, C., & Ackenheil, M. (2003). The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 605-613.

Krueger, R. F., Hicks, B. M., Patrick, C. J., Carlson, S. R., Iacono, W. G., & McGue, M. (2002). Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior, and personality: Modeling the externalizing spectrum. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 411-424.

Laakso, A., & Caron, M. G. (2004). Dopamine receptors. In D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock, & P. A. Low (Eds.), *Primer on the autonomic nervous system* (2nd ed., pp. 39-43). New York: Elsevier.

Laakso, A., Wallius, E., Kajander, J., Bergman, J., Eskola, O. Solin, O., et al. (2003). Personality traits and striatal dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *American Journal of Psychiatry*, 160, 904-910.

Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 67, 145-163.

Lou, H. C., Henriksen, L., Bruhn, P., Borner, H., & Nielsen, J. B. (1989). Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Archives of Neurology*, 46, 48-52.

Lynam, D. R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Wikström, P. H., Loeber, R., & Novak, S. (2000). The interaction between impulsivity and neighborhood context on offending: The effects of impulsivity are stronger in poorer neighborhoods. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 563-574.

Marsden, C. D., & Obeso, J. A. (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of sterotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain*, 117, 877-897.

Matthys, W., van Goozen, S. H. M., de Vries, H., Cohen-Kettenis, P. T., & van Engeland, H. (1998). The dominance of behavioral activation over behavioral inhibition in conduct disordered boys with or without attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 643-651.

Melchitzky, D. S., & Lewis, D. A. (2000). Tyrosine hydroxylase-and dopamine transporter-immunoreactive axons in the primate cerebellum: Evidence for a lobular and laminar-specific dopamine innervation. *Neuropsychopharmacology*,

22, 466 –472.

Milich, R., Balentine, A. C., & Lynam, D. R. (2001). ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8, 463 –488.

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167 –202.

Mostofsky, S. H., Cooper, K. L., Kates, W. R., Denckla, M. B., & Kaufmann, W. E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 785 –794.

Newcorn, J. H., Halperin, J. M., Jensen, P. S., Abikoff, H. B., Arnold, L. E., Cantwell, D. P., et al. (2001). Symptom profiles in children with ADHD: Effects of comorbidity and gender. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40, 137 –146.

Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychological Bulletin*, 127, 571 –598.

Nigg, J. T. (2003). Response inhibition and disruptive behaviors: Toward a multiprocess conception of etiological heterogeneity for ADHD combined type and conduct disorder early-onset type. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1008, 170 –182.

O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4, 95 –102.

Patrick, K. S., & Markowitz, J. S. (1997). Pharmacology of methylphenidate, amphetamine enantiomers and pemoline in attention-deficit hyperactivity disorder. *Human Neuropharmacology*, 12, 527 –546.

Patterson, G. R., DeGarmo, D. S., & Knutson, N. (2000). Hyperactive and antisocial behaviors: Comorbid or two points in the same process? *Development and Psychopathology*, 12, 91 –106.

Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25 –42.

Quay, H. C. (1993). The psychobiology of undersocialized aggressive conduct disorder: A theoretical perspective. *Development and Psychopathology*, 5, 165 –180.

Reid, M. J., O'Leary, S. G., & Wolff, L. S. (1994). Effects of maternal distraction and reprimands on toddlers' transgressions and negative affect. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 22, 237–245.

Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S., Simmons, A., et al. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry*, 156, 891–896.

Sagvolden, T. (2001). The spontaneously hypertensive rat as a model of ADHD. In M. V. Solanto, A. F. Arnsten, & F. X. Castellanos (Eds.), *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience* (pp. 221–237). London: Oxford University Press.

Sagvolden, T., Aase, H., Steiner, P., & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 94, 61–71.

Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, 28, 397–468.

Sagvolden, T., & Sergeant, J. A. (1998). Attention deficit/hyperactivity disorder—from brain dysfunction to behavior. *Behavioural Brain Research*, 94, 1–10.

Saper, C. B. (2000). Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4th ed., pp. 889–909). New York: McGraw-Hill.

Schrimsher, G. W., Billingsley, R. L., Jackson, E. F., & Moore, B. D. (2002). Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomotology in children. *Journal of Child Neurology*, 17, 877–884.

Schulz, K. P., Newcorn, J., Fan, J., Tang, C. Y., & Halperin, J. M. (2005). Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 47–54.

Schweitzer, J. B., Lee, D. O., Hanford, R. B., Zink, C. F., Ely, T. D., Tagamets, M. A., et al. (2004). Effect of methylphenidate on executive

functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Normalization of behavior but not related brain activity. *Biological Psychiatry*, 56, 597 -606.

Sherwood, A., Allen, M. T., Fahrenberg, J., Kelsey, R. M., Lovallo, W. R., & van Doornen, L. J. P. (1990). Committee report: Methodological guidelines for impedance cardiography. *Psychophysiology*, 27, 1 -23.

Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., & Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *Journal of Neuroscience*, 21, 8819 -8829.

Sullivan, R. M., & Brake, W. G. (2003). What the rodent, prefrontal cortex can teach us about attention-deficit/hyperactivity disorder: The critical role of early developmental events on prefrontal function. *Behavioural Brain Research*, 146, 43 -55.

Swanson, J. M., & Castellanos, F. X. (2002). Biological bases of ADHD—neuroanatomy, genetics, and pathophysiology. In P. S. Jenson & J. R. Cooper (Eds.), *Attention deficit hyperactivity disorder* (pp. 1 -20). Kingston, NJ: Civic Research Institute.

Swartz, J. R. (1999). Dopamine projections and frontal systems function. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes: Functions and disorders* (pp. 159 -173). New York: Guilford Press.

Tisch, S., Silberstein, P., Limousin-Dowsey, P., & Jahanshahi, M. (2004). The basal ganglia: Anatomy, physiology, and pharmacology. *Psychiatric Clinics of North America*, 27, 757 -799.

Tremblay, L., Hollerman, J. R., & Schultz, W. (1998). Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 80, 964 -977.

Tremblay, L., & Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, 398, 704 -708.

Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridelhuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., et al. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95, 14494 -14499.

van den Buuse, M. (1998). Role of the mesolymbic dopamine system in car-

diovascular homeostasis: Stimulation of the ventral tegmental area modulates the effect of vasopressin in conscious rats. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology*, 25, 661 -668.

Vles, J. S. , Feron, F. J. , Hendriksen, J. G. , Jolles, J. , van Kroonenburgh, M. J. , & Weber, W. E. (2003). Methylphenidate down-regulates the dopamine receptor and transporter system in children with attention deficit hyperkinetic disorder. *Neuropediatrics*, 34, 77 -80.

Volkow, N. D. , Fowler, J. S. , Wang, G. , Ding, Y. , & Gatley, S. J. (2002). Mechanism of action of methylphenidate: Insights from PET imaging studies. *Journal of Attention Disorders*, 6, S31 -S43.

第十一章

婴幼儿及青少年在应激反应中肾上腺皮质激素的社会性调节及其对心理病理学和教育学的启示

Emma K. Adam
Bonnie Klimes-Dougan
Megan R. Gunnar

为了探求社会体验对人类正常/非正常社会及情感发展所起的作用，有关人员专门研究了精神生物学领域中的应激反应，并将其视为促使社会体验起作用的潜在调节机制（Chrousos & Gold，1992）。在应激反应中，神经及生理系统都会对社会事件表现出高度的敏感性（Dickerson & Kemeny，2004；Flinn & England，1995）。这种敏感性因人而异，差异的原因不仅与正常的社会及情感功能有关（如个性气质；Gunnar，Sebanc，Tout，Donzella，& van Dulman，2003），还与儿童（Kaufman，Martin，King，& Charney，2001）、青少年（Klimes-Dougan，Hastings，Granger，Usher，& Zahn-Waxier，2001）及成年人异常的心理功能相关（Chrousos & Gold，1992）。

儿童、青少年及成年人社会功能正常的重要标志是其能够成功地融入社会、拥有良好的人际关系。因此社会及人际关系危机属于一种极其有害的社会体验，它能诱发负面情感并且激活负面生理应激系统，包括交感肾上腺素（sympathetic adrenal medullary，SAM）系统和下丘脑－垂体－肾上腺（hypothalamic pituitary adrenal，HPA）轴（Dickerson & Kemeny，2004；Flinn & England，1995）。目前尚没有明确证据显示社会体验会对上述生理应激系统的结

构和功能产生长远影响，但是越来越多的研究证据显示，社会体验会对人（尤其是正处在发展中的个体）的下丘脑－垂体－肾上腺轴（HPA 轴）产生短期及长期的影响（Gunnar & Vazquez，2006；Vazquez，1998）。

对之前的下丘脑－垂体－肾上腺轴研究情况作了简要回顾之后，我们就来关注一下目前的研究状况，看看社会体验是如何影响下丘脑－垂体－肾上腺轴的调节功能的。首先我们研究了社会体验如何影响正常婴幼儿及青少年的下丘脑－垂体－肾上腺轴功能，然后我们又对伴有非典型社会体验（如机构抚养、母亲抑郁、受虐及被忽视）的儿童进行了研究，探讨他们下丘脑－垂体－肾上腺轴功能的变异情况；接着我们又回顾了社会应激体验、下丘脑－垂体－肾上腺轴功能和精神病理发展三者之间关系；最后我们简要地讨论了下丘脑－垂体－肾上腺轴活性与认知记忆能力之间的关系，并且探讨了社会体验对下丘脑－垂体－肾上腺轴调节功能的影响对于理解教育成就的启示。

社会因素对生理应激系统的影响历史性基础理论

生理应激研究始于 1936 年 Hans Selye 在《自然》杂志上发表的一篇论文，在该论文中，Hans Selye 认为人体在碰到有害刺激（之后称之为应激源）并尝试着去适应它时，一般要经历三个阶段。尽管 Hans Seyle 理论的很多地方都备受质疑，但有一点是被大家所认同的：很多应激源都能诱发人体的生理应激反应，从而对人体产生负面影响。这是一个新兴的研究领域，在该领域中我们着重研究生物应激反应及其对生物体的影响作用。最先提出生物应激和下丘脑－垂体－肾上腺轴发展之间存在联系这一观点的是一位从事神经内分泌研究的年轻心理学家，此后人们就开始关注社会性因素对下丘脑－垂体－肾上腺轴功能和结构的影响作用。1957 年，Seymour Levine 在《科学》杂志上发表了一篇论文，在论文中他指出：如果让小鼠和它的母亲每天都分离一段时间的话，那么小鼠的下丘脑－垂体－肾上腺系统（在应激反应中起核心作用的神经内分泌系统）的激活水平就会发生永久性改变。在之后几十年的研究中，我们发现由于社会体验造成的下丘脑－垂体－肾上腺轴功能性改变主要体现在脑中。这一发现部分归功于 McEwen，因为他在一项具有里程碑意义的实验研究中发现下丘脑－垂体－肾上腺系统分泌的激素－糖皮质激素（GCs；人及非人类灵长类动物的皮质醇、老鼠的皮质酮）维持脑的正常功能，同时也对神经细胞造成了不利影响（McEwen，Weiss，& Schwartz，1968）。最近，我们还发现早期社会体验（尤其是剥夺式体验）会降低生物体对之后类似应激体验的神经可

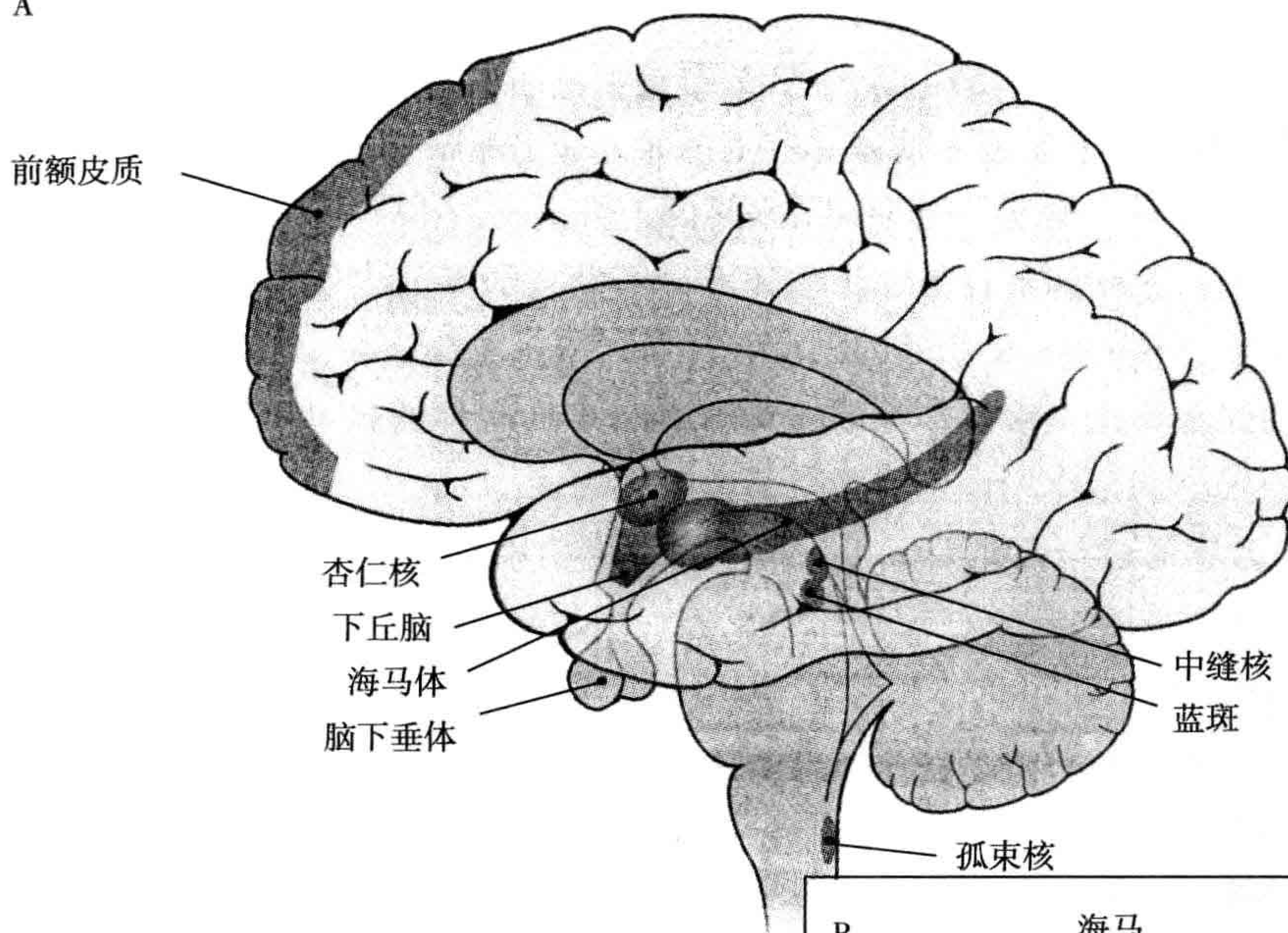
塑性（Mirescu，Peters，& Gould，2004），甚至会使生物体中对应激反应起关键调节作用的基因处于永久性的休眠状态（Weaver et al.，2004），这一研究发现无疑让我们更清楚地认识了早期社会体验、脑发育及脑正异常功能三者间存在的关系。当然，我们不可能在短短的一个章节里面就正常/非正常的神经发育展开详细讨论。因此，本章我们主要讨论的是社会体验对人类下丘脑－垂体－肾上腺轴调节功能的影响，要进行该讨论我们就必须对下丘脑－垂体－肾上腺轴发挥调节作用时 CORT 水平（包括人的皮质醇、啮齿类的皮质酮）而不是下丘脑－垂体－肾上腺轴调节的中枢神经系统基本激素元素进行测量。在我们诠释有关人类的文献时，如有需要，也会参考啮齿类和非人类灵长类，尤其涉及因果关系方面。

下丘脑－垂体－肾上腺轴生理概述

哺乳动物的应激系统是由交感肾上腺素系统和下丘脑－垂体－肾上腺轴这两大效应器组成的（Gunnar & Vazquez，2006）。一般而言，交感肾上腺素系统主要负责快速激活及快速反应（常称作格斗－逃跑反应）；而下丘脑－垂体－肾上腺系统则是通过调节基础活性水平来支撑交感肾上腺素系统及相关中枢神经系统的格斗－逃跑反应。此外它还能通过提高对应激源的反应来对抗或抑制过强的应激效应，包括其自身的活化（Sapolsky，Romero，& Munck，2000）。下丘脑－垂体－肾上腺系统分泌的 CORT 激素是种基因转录因子，它能帮助塑造负责学习、记忆和情感功能的神经系统（de KIoet，2003）。CORT 在应激反应中所起的作用是能够改变生物体再次碰到同样应激源时的反应方式（Sapolsky et al.，2000）。

下面我们就简单地说一下 CORT 激素的分泌过程：首先由下丘脑室旁核（PVN）分泌出皮质释素（CRH）和加压素（VP），之后这两种激素由小血疱输送至垂体前叶（AP），并促使肾上腺皮质素（ACTH）的分泌。在皮质释素和加压素这两种激素中，皮质释素的作用是主要的，但是加压素可以增强皮质释素的效用，使其更好地促使肾上腺皮质素的分泌。分泌出的肾上腺皮质素通过全身大循环与肾上腺皮质上的受体相互作用，从而促使 CORT 激素的分泌。

激活和抑制下丘脑－垂体－肾上腺轴的通路有很多种，它们都是通过调节 PVN 中 γ－氨基丁酸（GABA）对 CRH 和 VP 生成细胞的抑制而起作用（Herman & Cullinan，1997）。就激活方式而言，能对人的健康和活力构成直接威胁的物理应激源（如冷刺激、热刺激、失血等）往往是通过脑干上的去甲肾上



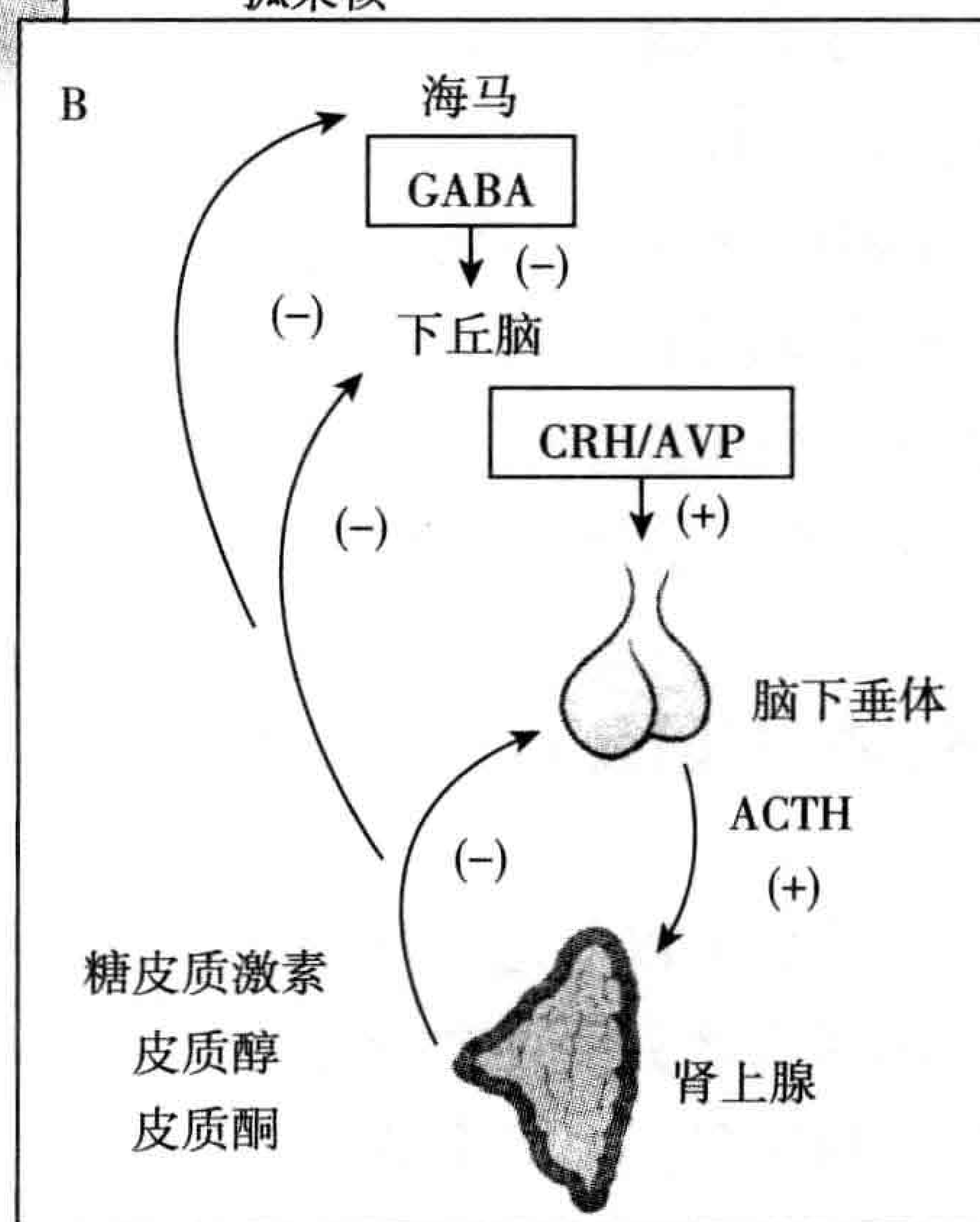


图 11－1　边缘下丘脑－垂体－肾上腺轴。PFCtx，前额皮质；AMY，杏仁核；HYP，下丘脑；HC，海马体；NTS，孤束核；AVP，精氨酸血管加压素。本图的使用得到了 John Wiley & Sons，Inc 的许可。参见：Gunnar，M. R.，& Vazquez，M.，Stress neurobiology and developmental psychopathology. In D. Cicchetti & D. Cohen（Eds.），*Developmental psycbopatbology*：*Volume 2. Developmental neuroscience*（*2nd ed.*，pp. 533－577）. New York：Wiley. copyright © 2006.

腺素（NE）神经元来激活下丘脑－垂体－肾上腺轴；而心理应激源（一般称之为持续性应激源）则是通过一些皮质边缘通路，包括杏仁核的中央核（CEA）通路来激活下丘脑－垂体－肾上腺轴。下丘脑－垂体－肾上腺轴往往处于负反馈调节下，也就是说 CORT 水平的上升会抑制 PVN、CRH 和 VP 的分泌。这种抑制作用受到下丘脑、海马区及最新发现的额前皮质内侧中的 CORT 易感细胞影响（Herman & Cullinan，1997；Sullivan & Gratton，1999）。上述激活和抑制通路都不是直接起作用的（即它们是多突触性的），因此下丘脑－垂体－肾上腺轴的调节作用也是受多个因素影响的。

CORT 激素通过与两类受体相互作用而发生功用，这两个受体分别是盐皮质受体（MRs）和糖皮质受体（GRs），它们对大脑中的 CORT 激素都比较敏感（de Kloet，Vreugdenhil，Oitzl，& Joels，1998）。盐皮质受体是高亲和力受体，糖皮质受体是低亲和力受体。当 CORT 激素水平较低时，MRs 会被激活；而只有当 CORT 激素水平较高（如在昼夜节律或应激反应中处于峰值）时，GRs 才会被激活。MRs 负责调节 CORT 的允许作用，如维持神经元对神经递质的响应，维持下丘脑－垂体－肾上腺昼夜节律和血压；GRs 负责调节应激水平较高时的 CORT 功效。我们认为与 MRs 和 GRs 激活相关的 CORT 激素水平，不管是高是低，都表示机体的生理运行未达到最佳状况。生理及行为健康的标准是：CORT 基础水平适中；CORT 水平的昼夜节律明显；在应激反应中，CORT 水平能够快速上升，也能快速恢复至基础水平。

人类 CORT 活性的测量、分析及含义

我们可以通过多种方法来测评人类的下丘脑－垂体－肾上腺轴，但是我们必须明确区分两种测量方法：无应激条件或基础条件下的测量和特定应激源条件下的测量。在大多数的下丘脑－垂体－肾上腺轴实验中，我们都是以唾液作为样本来对人的 CORT 水平进行非侵入式的测量（Kirschbaum & Hellhammer，1989）。

基础活性

研究人员往往将生物体在正常（未受刺激）条件下某一时刻的 CORT 水平，或是一天中比较典型的 CORT 水平作为该生物体的基础 CORT 水平。之前我们常以实验室中的预检测量作为基本或是基准的测量方法（Vanyukov et al.，

1993)，但是最新的研究证据表明实验室中的预检测量结果与熟悉环境中（如家中）的测量结果有很大的出入（Larson，Gunnar，& Hertsgaard，1991；van Eck，Nicolson，Berkhof，& Sulon，1996；Walker，Walder，& Reynolds，2001)，因此，现在越来越多的研究人员都是通过采集被试者在家庭环境中的唾液样本来测量其基础 CORT 水平。我们在研究皮质醇基础活性的自然变异时主要采用以下几种方法：观测不同个体一天中不同时刻 CORT 水平的差异；观测个体在醒时及 24 小时范围内 CORT 激素的分泌情况（如 CORT 的昼夜节律)；观测个体多日内 CORT 水平的差异。在一些实验中，为了控制神经分泌系统所固有的昼夜节律，我们于同一时刻对被试者的 CORT 水平进行测量；而在另外一些实验中，为了能够测量与被试者自身的昼夜节律相关的下丘脑－垂体－肾上腺系统的活性水平，我们往往是在其刚睡醒时进行测量。正常情况下，人在早上刚睡醒时，其皮质醇水平较高，在醒后 30—45 分钟内，皮质醇水平还会上升 50%—60%（我们称之为皮质醇觉醒反应)；在随后的几小时内，皮质醇水平会迅速回落；再之后其回落速度放缓，在午夜时候皮质醇水平达到低点（Kirschbaum & Hellhammer，1989；Pruessner et al.，1997)。但这种情况在婴幼儿身上体现得却不甚明显，因为他们的睡眠觉醒过程还没定型，并且他们白天时候的睡眠也会对皮质醇分泌起到一定的影响作用（Gunnar & Donzella，2002)。尽管人在唤醒时的反应受到最近应激体验（如前一天的体验）的影响（Adam，Hawkley，Cacioppo，& Kudielka，2006)，仍有证据显示人于早晨醒来（或被唤醒）时的 CORT 水平反映了高遗传性下丘脑－垂体－肾上腺轴中一些相对稳定的特性（如 Barrels，de Geus，Kirschbaum，Sluyter，& Boomsma，2003)。而另外一些证据则显示人于中午或晚上时的 CORT 水平将更多地受到机体自身状态的影响。究竟是性状因素还是状态因素导致了 CORT 水平的变化，我们无法进行明确区分（如 Shirtdiff，Zahn-Waxler，& Klimes-Dougan，2005)。此外，其他一些因素，如睡眠、饮食、运动、用药及女性的月经也会影响 CORT 的分泌，因此我们在测量分析 CORT 水平时也应给予考虑（Kirschbaum 和 Hellhammer，1989)。最新的统计学方法（如上所述）能让我们进一步地测评检测误差、控制因素、昼夜节律、性状因素及状态因素各自对 CORT 水平的影响作用。总的来说，研究人员认为：某一时刻的 CORT 水平不足以反映 CORT 的基础活性水平；要想准确地测评 CORT 基础活性水平，我们必须综合分析一天或几天中不同时刻的 CORT 水平；只有综合考查基础和应激状态下的 CORT 水平，我们才能较好地认识生物体的 CORT 功能。

应激反应下的 CORT 水平

对下丘脑－垂体－肾上腺轴的测评还包括检查下丘脑－垂体－肾上腺轴在药理探针和环境应激源作用下的反应，但在儿童实验中，我们很少使用药理探针。在应激反应实验研究中，研究人员往往采用实验室应激源或是自然环境中的应激源（如学生第一天上学），然而最佳的抽样研究方法需要包括以下几方面：家庭环境中的基本测量、无应激源作用下的测量、受到应激源作用后的多次测量（每隔20—30分钟一次，旨在观察 CORT 活化和复原情况）。在经典应激反应框架中，CORT 水平的变化过程如下：预检时 CORT 水平适中；受到应激源作用时 CORT 水平升高；应激作用结束后的 40—60 分钟内，CORT 水平大致恢复至预检时的水平。由于在常规应激源作用下，生物体的 CORT 水平往往都会升高，所以我们不能单以 CORT 水平较高就判定应激反应周期异常。一般情况下，研究人员在判断生物体个体差异时会考虑以下三方面：预期一个应激源时 CORT 水平的升高情况（预期性）；应激源作用下 CORT 水平的上升程度（反应性）；应激结束后 CORT 水平恢复至预检水平时的延迟程度（恢复性）。如果在预期应激时 CORT 水平上升过多，在应激反应中 CORT 水平上升过快，应激结束后 CORT 水平恢复至预检水平所需时间过长的话，以及下丘脑－垂体－肾上腺无法显示对已知应激源的反应活性，就表明下丘脑－垂体－肾上腺轴在应激反应中的功能出现异常。最近，研究人员发现下丘脑－垂体－肾上腺轴可能存在一种称之为“倾斜效应”的异常模式。在这种情况下，生物体的 CORT 水平不升反降（在正常情况下，生物体在预期到测试时，其 CORT 水平往往会上升），并且还低于预检和同时段家庭环境中基本测量时的水平（Shirtcliff，Zahn-Waxler，& Klimes-Dougan，2005；van Goozen et al.，1998）。我们对于这种“倾斜效应”的研究还不是很多，所以无法断定这种现象是下丘脑－垂体－肾上腺轴功能出现了异常还是特定实验室应激源作用下下丘脑－垂体－肾上腺轴的正常反应。

最新统计学模型

利用最新的统计学方法，我们可以对下丘脑－垂体－肾上腺轴活性的各面进行离析和塑模，包括性状因素对基础 CORT 水平的影响、CORT 的昼间模式以及每时每刻的状态因素对 CORT 水平的影响。该统计方法采用了状态－性状

潜在模型，即用潜在变量法来离析和预测生物体内较稳定的 CORT 水平（CORT 的性状变异）（Kirschbaum et al.，1990；Shirtcliff，Granger，Booth，& Johnson，2005）。另外一种统计方法则是采用多层次增长曲线模型，利用该方法研究人员可以估计每个生物体一天中的基础 CORT 水平（CORT 的性状变异），并且可以通过这些性状差异来预测基础 CORT 水平上存在的个体差异（Hruschka，Kohrt，& Worthman，2005）。这种统计方法也可以让我们观察不同时变因素（即状态因素），如情绪活力水平对个体 CORT 水平的影响作用（Adam，2006；Adam & Gunnar，2001；van Eck，Berkhof，Nicolson，& Sulon，1996）；同时，我们也可以反过来研究 CORT 水平变化对个体主观体验的影响作用（Adam，Hawldey et al.，2006）。运用以上两种统计学方法，我们能够更好地认识 CORT 水平和其他参数（如精神病理因素）间的关系，这比将性状因素和状态因素混为一谈要好得多。

前面我们已经讨论了下丘脑－垂体－肾上腺轴生理学、基础活性和研究下丘脑－垂体－肾上腺轴活性的主要方法，接下来我们要讨论在生物体发展过程中社会因素对下丘脑－垂体－肾上腺轴功能的影响作用。

社会调控对婴幼儿下丘脑－垂体－肾上腺轴的影响

我们在老鼠和猴子的实验中发现：在早期发展过程中，下丘脑－垂体－肾上腺轴深受社会调控的影响（Sanchez，Ladd，& Plotsky，2001）。刚刚出生的幼鼠，其下丘脑－垂体－肾上腺轴尚处于“低应激反应期”（SHRP），这一时期将会在出生后持续 14 天。在此期间，幼鼠在大多数应激源的作用下，其 CORT 水平一般不易上升。有研究人员认为这是为了保护发育中的脑，使其不受由 CORT 水平长期升高所带来的不利影响。而如果将幼鼠与其母亲分离 12—24 小时，那么幼鼠的 CORT 水平就会上升，但是如果我们模拟母鼠对幼鼠给予刺激，如用蘸水的画笔抚弄其身体或是用导管为其供奶，这样即便没有母鼠陪伴，幼鼠的 CORT 水平也会维持在基础水平（Suchecki，Rosenfeld，& Levine，1993）。因此，在幼鼠的脑发育过程中，社会性刺激也能使其下丘脑－垂体－肾上腺轴处于非应激状态。值得注意的是，母鼠舔舐可能会调节脑中 GR 基因的甲基化，所以与那些较少被母鼠舔舐的幼鼠相比，受到舔舐较多的幼鼠，其体内 CORT 的 GR 受体也较多（Weaver et al.，2004），CORT 受体越多，下丘脑－垂体－肾上腺轴的负反馈调节能力就越强，其对外界应激源的敏感性也就越低。

刚出生的幼鼠在机体成熟性上不如刚出生的灵长类，因此我们尚不能确定那些能够调控猴子或人类早期体验效果的生理机制是否也能在幼鼠身上发挥相同的效用。但有一点是可以肯定的：母亲在幼仔身边及对其回应可以使刚出生不久的幼猴 CORT 水平的上升得以缓冲。如果将幼猴及母亲与它们的族群隔离，那它们往往都会表现痛苦的行为。但是只要让幼猴与其母亲在一起，幼猴的 CORT 水平就不会明显上升（Levine & Wiener，1988）；而如果将幼猴和其母亲分离，那么幼猴的 CORT 水平就上升非常快，并且还会表现出畏惧行为。Kalin、Shelton 和 Barksdale（1989）研究发现，杏仁核和其他下丘脑外部区域分泌的皮质释素对 CORT 水平和畏惧行为有一定的调节作用。因此，非人类灵长类和老鼠一样，在早期发育过程中如有躯体依赖存在，它们的 CORT 水平就能维持在基准水平。此外，通过灵长类实验研究，我们发现在某些物种中，异亲也能起到像母亲一样的作用；也就是说，如果将一个幼体与其母亲分离，交由另一个母性动物照顾，那么该幼体 CORT 水平的上升程度就会减弱，并且其痛苦行为也会减少（Levine & Wiener，1988）。

人类的下丘脑－垂体－肾上腺轴在早期发展过程中也深受社会调控的影响。出生几月后的婴儿，在受到外界应激源作用时，如身体拨弄（被医生检查时）或是受到轻微的疼痛刺激（接种），母亲或他人的怀抱、爱抚等关爱行为只能减轻他们哭闹（Gunnar，Marvinney，Isensee，& Fisch，1988），却无法减弱其对外界应激源的 CORT 反应。这些研究表明，虽然哭闹和 CORT 水平上升常同时见于婴儿身上，但是减少哭闹并不一定能有效地减弱 CORT 反应，反之亦然。然而，在婴儿的第一年成长过程中，外界应激源，如短暂的母子分离（几分钟）、警惕引发的刺激、接种（Gunnar & Donzella，2002）等对 CORT 水平的提高作用也越来越弱。有安全依恋体的学步儿童受到极大威胁时，其 CORT 反应和痛苦行为表现的解偶联现象就显得尤为明显（Spangler & Schieche，1998）。事实上，通过实验室研究（Nachmias，Gunnar，Mangelsdorf，Parritz，& Buss，1996）和自然状态下的观察研究（Ahnert，Gunnar，Lamb，& Barthel，2004），我们发现只有当看护者是学步儿童的安全依恋体时，看护者才能有效地防止痛苦中的学步儿童 CORT 水平的上升；而当看护者不能构成学步儿童的安全依恋体时，即使看护者在场，学步儿童对应激源也会表现出 CORT 水平升高，那些依恋方式存在异常的学步儿童对 CORT 升高更为敏感（Hertsgaard，Gunnar，Erickson，& Nachmias，1995）。因此，在新生儿的第一年成长过程中，其下丘脑－垂体－肾上腺轴会深受社会调控的影响，而作为新生儿安全依恋体的看护者却能起到一个有

效的社会缓冲作用。

在对婴幼儿保姆和儿童监护人进行的实验（Gunnar & Donzella，2002）中，我们发现，和非人类灵长类情况相似，异亲也能使幼童 CORT 水平上升得以缓冲。将幼儿与其母亲短暂（如 30 分钟）分离后，实验人员要求保姆对婴儿采取两种不同的照看方式：精心式照看和怠慢式照看。精心式照看，即使这种行为是来自一个陌生人，也能在短时间内有效地防止婴儿 CORT 水平上升；而处于群体式看护条件下的婴幼儿，其全天 CORT 水平的升降则主要取决于异亲所提供的看护质量。正常情况下，婴幼儿在下午 3 点到第二天早上 10 点这一时段内的 CORT 平均水平是相对比较稳定的，而到了成年期这一时段的 CORT 水平则是呈下降趋势。当幼儿长大到不需要午睡时，其生理节奏就越来越接近成年人的生理节奏（Watamura，Donzella，Kertes，& Gunnar，2004）。然而，CORT 水平的上升则说明下丘脑－垂体－肾上腺轴丧失适当的调节作用。处于群体式看护条件下的幼儿，其白天的 CORT 水平往往会升高，看护质量越差，CORT 水平越易升高（Gunnar & Donzella，2002）。异亲照看下的幼儿，其 CORT 水平有时早上低于家庭环境下的水平，下午又高于家庭环境下的水平，这一现象说明 CORT 水平并不只是受到母子分离这一因素的影响（Gunnar & Donzella，2002）。此外，我们对儿童保健中心的幼儿进行实验研究后发现，幼儿在睡觉（即使只是躺在床上）时 CORT 水平明显下降（Watamura，Sebanc，Donzella，& Gunnar，2002），这一发现表明幼儿在保健中心的体验（如幼儿间的互动交流）会对其下丘脑－垂体－肾上腺轴产生刺激作用。

学步儿童和学龄前儿童都希望能与其他小孩进行互动交流，但是他们稚嫩的社交能力限制了互动交流的发展（Hartup，1979）。在群体式看护条件下，幼儿的社交能力与其 CORT 水平的上升呈负相关；处于群体式看护（而非家庭看护）条件下的学龄前儿童，其年龄与 CORT 水平也呈负相关（Gunnar & Donzella，2002）。同伴关系对 CORT 水平起着重要的影响作用，学龄前儿童 CORT 水平的长期升高与被同伴排斥相关（Gunnar et al.，2003）。这一发现也解释了儿童保健中心里那些淘气儿童和胆小儿童为什么会有较高的 CORT 水平（Dettling，Gunnar，& Donzella，1999；Gunnar et al.，2003；Watamura，Donzella，Alwin，& Gurmar，2003）。由于婴幼儿的性情会影响其自身的 CORT 活性，其两者联系会受到社会关系的调节，淘气小孩较常遭到同伴排斥，因此其 CORT 水平较高；而胆小焦虑小孩往往得到较多的照顾，由此抑制了下丘脑－垂体－肾上腺轴的活化。

父母可以通过积极、平和的教养行为有效地降低社会环境对婴幼儿下丘

脑－垂体－肾上腺轴活性的不利影响；但是，如果他们的教养行为带有威胁性或不能抚慰婴幼儿的话，那么教养行为本身就成为了一种社会压力。父母间的冲突对婴幼儿是一种特殊威胁，一方面是因为父母间的冲突使婴幼儿暴露在愤怒和暴力的环境中，另外一方面是因为处于冲突中的父母往往只关心自己的问题而忽视了对小孩的关心爱护。通过对一组幼儿园适龄儿童及其父母的实验研究，Pendry 和 Adam 发现，在父母冲突较为频繁的家庭中，小孩的晚间 CORT 水平较高，CORT 水平的昼夜节律不是很明显。这说明缺乏人性关爱的教养行为本身也会使 CORT 水平的昼夜节律变得比较平稳。

社会调控对儿童中期及青少年下丘脑－垂体－肾上腺轴的影响

目前关于社会调控对儿童中期及青少年 CORT 水平影响作用的研究资料不是很多，但的确有研究证据显示家庭环境和同伴关系能持续影响儿童中期和青少年的 CORT 水平。家庭冲突不仅会使婴幼儿的 CORT 水平升高，也是儿童中期和青少年 CORT 水平的“激活剂”；而积极、稳定、支持性的家庭环境却能有效地防止 CORT 水平升高（Flinn & England，1995；Pendry & Adam，出版中；Repetti，Taylor，& Seeman，2002）。在对一组加勒比儿童和青少年进行的抽样调查研究中，Flinn 和 England（1995，1997）发现，家庭冲突和同伴斗争是促使 CORT 水平上升的强烈“激活剂”；而正面的社会影响（如家庭环境中母亲所给予的关爱）也是决定 CORT 水平的一个重要因素。那些身处单身母亲家庭、缺乏关爱的孩子及那些被寄养在远房亲戚家中或与继父母共同生活（无兄弟姐妹陪伴）的儿童，其平均 CORT 水平要高于那些与自己亲生父母共同生活的儿童，也高于那些虽身处单身母亲家庭但得到很多关爱的儿童。

现在很少有人去研究社会因素对青少年下丘脑－垂体－肾上腺轴活性的影响作用，而这一年龄段却非常值得研究，因为我们在这一时期经历了很多变化，包括与同伴及家庭间关系的变化、身体表征的改变、生理变化、性意识及社会地位的变化。而这一时期出现的这些变化使得青少年无所适从，导致他们经受高强度压力。最近研究发现，脑的持续性发育也是青少年较易冲动和富于冒险的重要原因（Dahl，2004）。一些研究发现，青少年（尤其是女孩）中后期的基础 CORT 水平有轻微上升［Elminger，Kuhnel，& Ranke，2002；Jonetz-Mentzel & Wiedemann，1993；Kenny，Gancayo，Heald，& Hung，1966；Kenny，

Preeyasombat, & Migeon, 1966; Kiess et al., 1995; Lupien, King, Meaney, & McEwen, 2001; Netherton, Goodyer, Tamplin, & Herbert, 2004（仅限于女孩）; Tornhage, 2002; Walker, Walder, & Reynolds, 2001]，至于这种基础 CORT 水平上升的原因及其可能导致的后果还需要我们在今后的研究中去揭示。

青少年较常接触到应激环境，并且也能较清晰地描述他们的应激体验，因此研究人员比较喜欢对他们进行观察研究，研究社会体验对其下丘脑－垂体－肾上腺轴的影响作用。通过体验采样法（ESM）——即要求被试青少年以记日记的形式将他们每天的生活都记录下来（Larson, 1989），之后实验人员对照他们唾液样本的 CORT 水平进行比较研究，Adam（2006）发现青少年的下丘脑－垂体－肾上腺轴活性会随他们社会及情感体验的改变而时刻变化。如果将时间作为控制因素，那么瞬时的负面情感体验会使 CORT 水平明显上升。此外，在对被试者进行采样研究时，如果被试者周围没有其他人（即被试者在采样时是孤身一人），那么他也常出现较高的瞬时 CORT 水平。有趣的是，这种现象往往只发生在青少年前期，青少年后期就不存在这一现象。

在对另外一组年龄较大的青少年进行的抽样研究中，我们发现那些近期有过负面社会体验（长期的人际关系压力，包括家庭成员间、同伴间或是伴侣间的人际关系压力）的青少年，其 CORT 水平昼夜节律曲线显得较为平直（Adam, Doane, Mineka, Zinbarg, & Craske, 2006）。综上所述，和婴幼儿一样，儿童及青少年在 CORT 活性上存在的个体差异与一些重要的社会关系相关，这些社会关系不仅包括家庭成员间的关系，也包括家庭以外的各种社会关系。

非正常社会环境中儿童的下丘脑－垂体－肾上腺轴活性

通过研究非正常社会环境中儿童的下丘脑－垂体－肾上腺轴活性水平，我们可以从另一个角度了解环境对下丘脑－垂体－肾上腺轴功能的影响作用。我们对福利机构或是孤儿院中的婴儿及学步儿童进行研究后发现，他们在分泌 CORT 时没有表现出正常的昼夜节律（Gunnar, 2000）——晨时 CORT 水平较低，午夜时 CORT 水平也没下降。这种异常现象也见于布织物中抚养的幼年恒河猴（Boyce, Champoux, Gunnar, & Suomi, 1995）。CORT 分泌的昼夜节律出现异常，其原因可能是由于缺少一个稳定、支持性的看护者。事实上，类似

情况也常见于处于看护条件下的小孩（Fisher）。而如果将小孩长期地安置于一个支持性的领养家庭中，那么该小孩也能重新形成一个正常的CORT昼夜节律（Gunnar，2000）；但是有研究表明，并不是所有的被领养的小孩都能重新形成一个完全正常的下丘脑－垂体－肾上腺轴调节模式。有些被领养的小孩，即使在被领养很多年以后，其基础CORT水平还是较高（Gunnar，Morison，Chisholm，& Schuder，2001）。此外，也有一些实验数据表明，只有那些经历了早期恶劣看护体验的小孩（对成长不利），其基础CORT水平才会居高不下（Kertes，Gunnar，Madsen，& Long）。

除了福利机构中的小孩，实验人员还研究了那些遭遇过躯体或是性虐待的儿童。研究人员发现他们的基础CORT水平较高，这种现象在伴有慢性创伤后应激障碍症（PTSD）的儿童身上表现尤为明显（Carrion et al.，2002；de Bellis et al.，1999）。但是并不是所有的研究都证实受虐体验会引起这种下丘脑－垂体－肾上腺轴的活性异常，因此我们还得研究什么样的虐待才会造成下丘脑－垂体－肾上腺轴活性的长期异常，包括虐待的性质、虐待作用的时间及其强度（Cicchetti & Rogosch，2001）。此外，我们发现：那些由于有早期受虐体验而患慢性创伤后应激障碍症的儿童，在儿童早期其CORT水平较高，而等他长大成人以后，其CORT水平却降低了。一些研究人员认为这种差异是由慢性创伤后应激障碍症病程引起的：在慢性创伤后应激障碍早期常出现CORT水平上升，而当患者逐渐长大后，其下丘脑－垂体－肾上腺轴就会对CORT水平进行相应的调节，使其出现回落（Yehuda，Halligan，& Grossman，2001）。总的来说，那些早期被遗弃及有过受虐体验的儿童，其下丘脑－垂体－肾上腺轴功能遭受长期破坏的风险要比正常儿童高。但是进一步的研究发现，应激反应和应激调节的不断发展以及生物体之间存在的个体差异，都将决定早期体验是否会对下丘脑－垂体－肾上腺轴功能产生长期影响，以及这种长期影响作用的方式。

目前的实验数据强有力地证明了当前社会关系会对下丘脑－垂体－肾上腺轴的活性产生影响，同时也提示存在这样的一种可能性：早期的各种社会体验会共同影响人类的下丘脑－垂体－肾上腺轴活性。这对我们之前的发现，即关于啮齿类动物及非人类灵长类的早期体验会对其下丘脑－垂体－肾上腺轴产生长远影响是个补充。然而，还有一个问题亟待解决：下丘脑－垂体－肾上腺轴能否调节社会环境对精神病理发展的影响作用。

社会环境、下丘脑－垂体－肾上腺轴功能及内化精神病理学

理论模型

非正常社会环境不仅对研究处于受虐及被忽视家庭环境中的儿童的下丘脑－垂体－肾上腺轴功能有重要意义，对抑郁症的病因学理论研究也起着至关重要的作用。长期处于应激生活事件中的人，其抑郁症发病率较高（Tafet & Bernardini，2003）。此外，生物精神病学研究发现，患严重抑郁障碍（MDD）的成年人常伴有下丘脑－垂体－肾上腺轴调节异常（Chromos & Gold，1992；Pariante，2003）。儿童抑郁症的研究模型大都是建立在对临床成年病例进行向下的扩展性研究基础之上。本章我们将采用一种更具发展性的研究方法，该研究方法将焦虑及抑郁等复合症状都归类为内化性问题（Zahn-Waxler，Klimes-Dougan，& Slattery，2000）。这种归类方法有其一定的合理性，因为：（1）有证据显示焦虑症和抑郁症的共病率很高；（2）焦虑症和抑郁症都有明显的负性情感特征；（3）抑郁症发病之前常出现焦虑症状。儿童时期下丘脑－垂体－肾上腺轴功能受损更易导致焦虑症（相比抑郁症而言）（Feder et al.，2004；Granger，Weisz，& Kauneckis，1996）。事实上，焦虑症和抑郁症的病因学模型存在很多相似之处，而应激理论和下丘脑－垂体－肾上腺轴反应理论对研究焦虑症及抑郁症的发展起着至关重要的作用。

抑郁症及内化症候学发展模型主要研究早期社会体验对下丘脑－垂体－肾上腺轴活性的影响以及焦虑及恐惧反应的各种典型表现（Gunnar，1992；Gurmar & Vazquez，2006）。通过多年来对动物的早期体验和其应激反应间关系的研究，我们积累了很多素材，这些素材能让我们更好地认识到人类早期社会体验会对其之后的应激韧性及敏感性产生影响，并有可能会导致各种精神疾病（Gunnar & Vazquez，2006）。研究还发现，与母性看护质量相关的早期社会体验有可能会改变下丘脑外部及皮质边缘回路，从而影响下丘脑－垂体－肾上腺轴的活性。简而言之，该病因模型显示长期的应激源刺激和较高的 CORT 水平会引起海马体改变，从而损害负反馈回路，引起基础 CORT 水平改变，而且也会改变 MDD 患者的应激反应性。

第二种发展性模型主要研究个体差异。人及动物出现的病理性焦虑表明其

情感受到了一定程度的压抑，因此该群体最重要的特征是其下丘脑－垂体－肾上腺反应常常超出我们的正常预期（Rosen & Schulkin，1998）。糖皮质受体和皮质释素激素水平上升会引起诸如即早基因表达增强（Makino，Gold，& Schulkin，1994）等一系列分子生物反应，这些分子生物反应会增强中枢恐惧回路的敏感性，使生物体对远端危险提示表现出较强的焦虑，从而使生物体由正常焦虑变为病理性焦虑。因此，我们认为无论是单一的早期社会体验，还是它与情感敏感性的相互作用，都能改变与抑郁相关的下丘脑－垂体－肾上腺轴功能。那是否有证据显示患有内化性问题的儿童及青少年，其下丘脑－垂体－肾上腺轴活性会发生改变呢？社会环境又会对下丘脑－垂体－肾上腺轴产生什么不同的影响呢？这是我们亟待解决的两大问题。

基础活性和昼夜节律

与成年人不同，伴内化性问题的儿童在基础 CORT 水平和下丘脑－垂体－肾上腺轴昼夜节律上很少存在异常。我们对当前的研究要予以关注，但是我们得出的结论是基于他人的研究（Brooks-Gunn，Auth，Petersen，& Compas，2001；Dahl & Gyan，1996；Goodyer，Park，& Herbert，2001；Ryan，1998）。临床研究表明，那些达到焦虑症或是抑郁症诊断标准的儿童及青少年不一定伴有基础 CORT 水平异常，但他们比较容易在昼夜节律上出现异常，尤其是在刚入睡时（Carrion et al.，2002；DeBellis et al.，1999；Feder et al.，2004；Klimes-Dougan et al.，2001；最近研究参见 Luby et al.，2003；Martel et al.，1999；Ronsaville，et al.，2006）。另外，有关研究还发现，某些抑郁症，如忧郁型抑郁症和有自杀倾向的抑郁症，其患者的基础 CORT 水平常较高（Dahl et al.，1991；Klimes-Dougan，Shirtcliff，& Zahn-Waxler，2006；Luby et al.，2004）。

一些研究人员认为人体内无规律的 CORT 分泌是下丘脑－垂体－肾上腺轴调节异常的重要标志，同时他们也研究了与严重的抑郁障碍有关的下丘脑－垂体－肾上腺轴调节异常（Peeters，Nicholson，& Berkhof，2004；Yehuda，Teicher，Trestman，& Siever，1996）。在测量一组青少年基础 CORT 水平的实验中，我们发现那些连续几天早晨的基础 CORT 水平（示踪测量）都较高的被试者在之后几个月中将很有可能会出现抑郁症临床表现（Goodyer，Herbert，Tamplin，& Altham，2000）。

其他一些研究表明，发病前的下丘脑－垂体－肾上腺轴异常能够帮助我们

预测抑郁症高危人群的发病情况。Essex 及其同事（Essex，klein，Cho，& Kalin，2002；Smider et al.，2002）收集了 4.5 岁儿童下午时的唾液样本，测量了其 CORT 水平，并据此预测这些儿童一年后（幼儿园时）会有内化性问题，上小学一年级时会同时出现内化性问题和外化性问题。我们对年纪较小的青少年展开实验研究后也得到了类似发现（Granger，Weisz，& McCracken，1996；Susman，Dorn，& Chrousos，1991；Susman，Dora，Inoif-Germain，Nottelman，& Chrousos，1997）。此外，较高的 CORT 水平及较高的 CORT/DHEA 比值（DHEA 即去氢表雄酮，是种肾上腺雄激素，能中和 CORT 的作用）预示抑郁症患者的病程也将持续较长时间（Goodyer，Herbert，& Altham，1998）。

早期社会体验到底在多大程度上会引起 CORT 水平上升，进而引起内化性问题呢？Essex 及其同事（2002）在研究中发现，4.5 岁儿童较高的 CORT 水平表明其之后较容易出现内化性及外化性问题，而反过来我们又可以通过母体应激来预测儿童 CORT 水平的升高。值得注意的是，只有当应激母体在儿童尚处于婴儿时期时受过强烈的应激刺激，当下的母体应激才能预示儿童较高的 CORT 水平。此外，CORT 水平和母体应激间的关系多数受母体抑郁的影响。在儿童幼年时期，母亲抑郁会严重影响她照顾孩子的能力，她不能像正常母亲那样给孩子提供细心及时的照顾。但是，Essex 及其同事无法断定 CORT 水平较高的儿童在其成长过程中是否一定伴有一个长期抑郁的母亲。Halligan、Herbert、Goodyer 和 Murray（2004）研究发现，母体抑郁（尤其是在儿童早期出现）对儿童的发展有非常重要的影响：产后患抑郁症的母亲所生的婴儿到青春期后，其早晨的 CORT 水平较高且更具变化性，即使对当前的生活事件及母亲的抑郁程度进行有效的控制，他们的 CORT 水平也未见降低。

应激反应

正如我们前面对基础活性的研究发现一样，我们在应激反应研究过程中也发现，相比成年人而言，儿童及青少年的与其下丘脑－垂体－肾上腺轴内源性调节异常间的关系不是很大。成人的 CORT 不会抑制地塞米松，而这种现象在患严重抑郁障碍的儿童及青少年身上却很罕见，他们（至少是没有受过躯体虐待的儿童）对皮质释素的肾上腺皮质素和 CORT 反应表现正常（Ryan，1998）。相反，焦虑症儿童在受到一些应激源（如报警灯亮起后，喉咙受到气体冲击的恐惧模型）刺激时，其 CORT 水平上升（Ashman，Dawson，Panagiotides，Yamada，& Wilkinson，2002）。通过运用包含社会应激源的实验模型，

我们得到了关于应激预测及应激反应的研究结果，这些结论并不是完全一致。Granger 及其同事（Granger，Stansbury，& Henker，1994；Granger，Weisz，& Kauneckis，1994）采用一种冲突模型测评了一组儿童及青少年的应激反应性。他们发现被试者在 CORT 反应性增强的同时往往会出现一些较严重的内化性问题，诸如社交回避、社交焦虑、任务抑制以及对偶然事件不易觉察。通过应用类似的冲突模型，Klimes A Dougan 及其同事（2001）发现，如果被试者 CORT 反应性适中，那么他们就较少出现内化性及外化性症状。一种较常使用的测试模型是 TSST（Kirschbaum，Pirke，& Hellhammer，1993），在该模型中，被试者需发表一个演讲，然后解答几个数学问题。该模型经适当修改后还可以用于测评儿童及青少年的社会应激反应。虽然被试者在实验中均出现 CORT 水平上升，但是大多数的实验研究还是无法找到伴有内化性问题的儿童与正常对照组儿童在应激反应性上存在的组间差异（Dorn et al.，2003；Klimes-Dougan et al.，2001；Martel et al.，1999）。然而，如果将应激反应性和应激恢复这两种参数分开考虑，那么具有较强 CORT 反应性的女孩往往具有较严重的内化性问题（Klimes-Dougan et al.，2001）。

除了应激反应性，理解内化性问题易感儿童如何从一个应激反应中恢复过来也是非常重要的。我们接连几次收集了被试儿童于不同时间点面对同一个应激源时的 CORT 样本，并对这些样本进行了研究（Klimes-Dougan et al.，2001）。被试者对熟悉或是习惯了的应激源没有作出 CORT 反应，这是应激恢复的另一个表现，可能与内化症候学相关（Gunnar & Vazquez，2006）。研究发现，并不只是害羞、内向焦虑的小孩在面对新奇应激源时才会表现出 CORT 水平上升，事实上，那些大胆勇敢的小孩在面对同样应激源时也会伴有 CORT 水平上升，因为他们更有可能去接触这些具有挑战性和不确定性的环境。但是随着对应激源熟悉程度的不断增加，内向且害羞的小孩不像胆大勇敢的小孩那样容易调节自身的 CORT 反应，即使该应激源不在场了，内向小孩的 CORT 水平还是维持在一个较高的水平。此外，一些研究人员发现，在熟悉的同伴集群中，相比大胆勇敢的小孩，内向焦虑小孩的 CORT 水平往往都比较高（Bruce，Davis，& Gunnar，2002；Davis，Donzella，Krueger，& Gunnar，1999；Granger，Startsbury，& Henker，1994；Legendre & Trudel，1996）。由于对外界应激源的适应性较差，在应激源作用下，内向小孩的 CORT 水平会频繁上升，并且较长时间地维持在相当高的水平，这反过来又会加重他们的焦虑和抑郁症状（Pruessner et al.，1997；van Eck，BerkhoL et al.，1996a；van Eck，Nicolson et al.，1996）。

CORT 反应性不仅在横断层面上与焦虑症状有关，它还能预示之后可能出现的内化性症状。在一项实验中，研究人员用一个冲突模型来测试被试儿童实时及 6 个月后的内化性问题（Granger，Weisz，& McCracken，1996）。那些实时 CORT 水平较高的儿童在 6 个月后出现了较多的内化性症状。通过跟踪调查，我们发现较高 CORT 水平的儿童之后会发生较多的内化性问题。

如果内化性问题是由下丘脑－垂体－肾上腺轴系统异常引起的话，那么通过校正下丘脑－垂体－肾上腺轴，我们就可以诊断、预防以及治疗内化性问题（Tafet & Bernardini，2003）。通过早期的成人实验，研究人员发现心理治疗，包括认知行为应激管理（Gaab et al.，2003）和社会支持（Heinrichs，Baumgartner，Kirschbaum，& Ehlert，2003；Kirschbaum，Klauer，Filipp，& Hellhammer，1995），能间接地调节下丘脑－垂体－肾上腺轴的活性。由于支持性的同伴关系在青少年的成长过程中起着非常重要的作用，所以我们要加强该方面的研究力度。

负面消极的社会环境会使 CORT 基础水平升高，增强 CORT 反应性，从而增加我们罹患内化性障碍的风险；而正面积极的社会关系可以防止下丘脑－垂体－肾上腺轴出现调节异常，从而降低患内化性障碍的风险。

下丘脑－垂体－肾上腺轴的作用及外化性精神病理学

关于下丘脑－垂体－肾上腺轴作用下的外化性问题的病因学模型主要是针对生理反应系统中核心生物学干扰所设计的。Raine（1996）认为在一部分人身上，下丘脑－垂体－肾上腺轴发生作用时所牵涉的系统（如中枢神经系统和自主神经系统，分别是 CNS 和 ANS）的激活程度较低（部分是由遗传因素决定），因此这些人较易有犯罪行为表现。也就是说，伴有外化性问题或有破坏性行为（DBD）的儿童，其下丘脑－垂体－肾上腺系统比较迟钝，反应性比较低。这一点也得到了有关实验的证实。实验中，研究人员对有破坏性行为的儿童进行血清素能刺激，结果发现被试儿童对芬氟拉明（Soloff，Lynch，& Moss，2000）和舒马普坦（Snoek et al.，2002）的 CORT 反应较为迟钝。而在正常情况下，这两种激素往往能刺激 CORT 分泌，因此上述实验说明下丘脑－垂体－肾上腺轴的血清素能调节作用受到了抑制。

多种因素都能造成基础 CORT 水平偏低、CORT 反应性减弱，包括应激反应系统感受性较迟钝或下丘脑－垂体－肾上腺轴在 CORT 水平上升时发挥了减量调节的作用。后一种原因得到了部分人的支持，他们认为具有反社会人格的

父母养大的儿童，由于长期生活在混乱胁迫的家庭环境中，所以往往会有一个减量调节的应激系统，这也说明了为什么吸毒的父亲所养大的儿子，其基础 CORT 水平比较低（Hardie，Moss，Vanyukov，Yao，& Kirillovac，2002；Pajer，Gardner，Kirillova 和 Vanyukov，2001）。下丘脑－垂体－肾上腺轴的过度调节也会造成基础 CORT 水平偏低的现象。换句话说，应激反应的阈值提高会造成 CORT 反应活性偏低。总之，这些具有外化性问题的儿童对危险应激源反应性较低，造成其对刺激的回避能力受损，CORT 激活程度下降，这促使儿童寻求某种感觉来提高 CORT 激活程度。

下丘脑－垂体－肾上腺轴的基础、预检作用和昼夜节律

一些研究发现，患破坏性行为的儿童其基础 CORT 水平较低（McBurnett，Lahey，Rathoug，& Loerber，2000；van de Wiel，van Goozen，Matthys，Snoek，& van Engeland，2004；van Goozen et al.，1998），但并不是所有的实验研究都有此发现（Azar et al.，2004；Dabbs，Jurkovic，& Frady，1991；Granger，Weisz，& Kauneckis，1994；Scerbo & Kolko，1994；Susman et al.，1999；van Goozen，Matthys，Cohen-Kettenis，Buittelaar，& van Engeland，2000）。此外，这些实验研究在采集 CORT 样本时，对采集时间和地点显得比较随意。大多数 CORT 样本都是在实验室中采集，很少在被试者所熟悉的环境（如家庭环境）中采集，这样我们就很难准确判断患破坏性行为的儿童其下丘脑－垂体－肾上腺轴的基础活性水平是否真的比正常儿童低。然而通过这些实验中的亚群分析，研究人员还是发现破坏性行为儿童与破坏性行为低风险儿童在基础 CORT 水平上存在差异。van de Wiel 及其同事（2004）发现，往往只有那些伴有严重行为问题的破坏性行为儿童才会表现出较低的 CORT 水平。McBurnett 及其同事（如 McBurnett，PfLffner，Capasso，Labey，& Loerber，1997；McBurnett et al.，1991）也发现，基础 CORT 水平较低的破坏性行为男孩往往是被同伴描述为最坏、被大人称为最具攻击性的孩子。这些研究结果似乎表明只有患严重破坏性行为的儿童才会表现出较低的 CORT 基础水平。

如果是这样的话，那么下述这个现象就比较奇怪了：我们发现那些伴有较强外化性行为（Pajer，Gardner，Kirillova et al.，2001；Scerbo & Kolko，1994；Vanyukov et al.，1993）及进攻性行为（Flinn & England，1995；Oosterlaan，Geurts，Knol，& Sergeant，2005；Spangler，1995；Tennes & Kreye，1985；Tetitles，Kxeye，Avitable，& Wells，1986）的风险组及正常被试者都具有较低

的 CORT 水平。然而，在大多数实验中，CORT 样本的测评时间都是放在早上，这个时段的 CORT 水平通常都较高，可能由此增强了外化性障碍和下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴基础活性降低之间联系的敏感性。Shirtcliff、Granger 及其同事（2005）用潜在状态 - 性状模型法对一组大样本儿童及青少年进行实验研究，探讨他们晨时唾液 CORT 水平的性状特点。研究发现，男孩（而不是女孩）刚醒时的 CORT 水平与外化性障碍呈显著负相关。除了这些横向层面上的联系之外，一些研究还表明被试者体内较低的基础 CORT 水平能预示其几个月甚至几年后出现的破坏性行为（Granger et al.，1996；McBurnett，Lahey et al.，2000；Shoal，Giancola，& Kirrilova，2003）。综上所述，目前的研究显示低基础 CORT 水平与外化性行为可能（但不确定）存在某种联系，至于它们之间的确切关系，有待进一步研究确认。基础 CORT 水平能够维持神经元对神经递质的反应性，一旦基础 CORT 水平降低，自主神经系统和中枢神经系统的反应性就减弱，因此我们就更应该好好地研究基础 CORT 水平与外化性行为之间的关系（Sapolsky et al.，2000）。

应激预期、应激反应和应激恢复

有研究人员认为，伴外化性问题的儿童，在外界应激源的作用下（对比基础条件）其下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴活性较易出现异常（Snoek，van Goozen，Matthys，Buitelaar，& Engeland，2004）。为了验证这个假设，我们有必要对以下三种情况进行区分：预期到一个危险事件时，CORT 水平无明显变化；在危险事件作用下，CORT 水平小幅上升；危险事件结束后，CORT 水平迅速回落至基础水平。因为只有对以上三种情况进行明确区分，我们才能知道引起 CORT 反应性降低的不同原因。越来越多的实验证据表明，可能存在一个预期反应延迟的现象。特别是破坏性行为儿童或是破坏性行为易感儿童在预检时，CORT 水平较低，在温和应激源作用下，其 CORT 水平也未上升；而无破坏性行为风险儿童在预检时，CORT 水平较高，接触应激源后，其 CORT 水平开始下降（Hardie et al.，2002；King，1998；Moss，Vanyukov，& Martin，1995；Moss，Vanyukov，Yao，& Kirillova，1999；Pajer，Gardner，Rubin，Perel，& Neal，2001）。有些人对此研究结果提出质疑，认为大部分 CORT 水平的测量时间都是在早上，因此并不能证明破坏性行为儿童较低的 CORT 水平是由于缺乏预期反应所造成的，也有可能是因为他们在早上的时候 CORT 水平本来就比较低。显然，我们需要对被试儿童在未受测试日的 CORT 基础水平进

行测量研究（Klimes-Dougan et al.，2001）。

此外，还有一些实验证据表明破坏性行为儿童在温和刺激物的作用下，其CORT水平上升不是很明显（Jansen et al.，1999；Mosset et al.，1995；Snoek et al.，2002；Targum，Clarkson，Magac-Harris，Mar-shall，& Skwerer，1990）。该研究发现的意义并不是很大，因为在大多数实验中，研究人员发现无破坏性行为风险被试组在面对同样应激源时，其CORT水平也没上升，有时候甚至会下降（例外情况，Snoek et al.，2002）。为了进一步确认有破坏性行为的儿童在应激反应上是否存在延迟现象，我们需要设计一个实验，该实验所包含的实验任务能使无风险被试组儿童的CORT水平上升。van Goozen及其同事（1998）设计了一个包含挫折/激怒任务的实验，实验要求另外一个儿童（在录音中）诋毁被试儿童。他们发现对立违抗性障碍（ODD）儿童及对立违抗性障碍合并注意力缺陷障碍（ADD）儿童在完成激怒实验任务时，其CORT水平下降；而无破坏性行为风险的被试组儿童在完成该实验任务时，其CORT水平上升（Gatzke-Kopp & Beauchaine，本书第十章）。然而，并不是所有伴有破坏性行为问题的儿童都会有延迟的CORT反应，对应违抗性障碍合并焦虑症儿童在实验中就表现出了极强的CORT反应性。这项研究表明延迟的CORT反应现象可能只存在于那些无焦虑障碍的破坏性行为儿童身上。McBurnett及其同事于1991年、Snoek及其同事于2004年也得出了类似的结果。

此外，还有少数一部分实验研究了伴有外化性问题的儿童在应激作用结束后，其CORT水平的恢复情况。van Goozen及其同事（2000）发现破坏性行为儿童及无破坏性行为风险被试组儿童在应激作用结束当下，其CORT水平是不一样的，破坏性行为儿童在应激恢复阶段仍旧保持较低的CORT水平。因为破坏性行为儿童在受到应激源刺激时，其CORT水平也没有升高，所以我们无法断言其较低的CORT水平是不是由于其下丘脑－垂体－肾上腺轴发挥了负反馈调节的作用，就像在创伤后应激障碍（PTSD）中一样（Yehuda et al.，2001）。

我们研究发现在挫折/激怒实验任务中，破坏性行为儿童常表现出较低的CORT水平和延迟的CORT反应。那这个发现有什么意义呢？其意义在于它能够给我们的干预治疗带来一些启示。在最近的一项跟踪调查研究中，van de Wiel及其同事（2004）对破坏性行为儿童进行了为期9个月的治疗窗口和多方位（包括用药、个体疗法和家庭疗法）干预治疗，并且通过CORT基础水平和反应活性的功能检测仔细研究了治疗效果。尽管CORT预测及基础水平差异无法预知，而且在预测评估中考虑CORT的反应性与症状的严重性是相似

的，但他们发现在挫折/激怒实验中CORT水平上升较多的男孩（相对于那些低CORT应激反应性的被试者），其对干预疗法的回应性也较强。那么对外化性问题易感儿童进行干预治疗是否能改变其CORT反应性呢？为了弄清这个问题，最近有关人员对低收入家庭中带有行为障碍家族史的学龄前儿童进行了研究。在一个同伴介入/干扰实验任务中，Miller Brotman、Kiely Gouley、Pine和Rafferty（2002）使用了随机性干预实验方法，通过增强CORT的反应性，对正在接受干预治疗的被试儿童进行了研究。由于该干预疗法主要是针对社会认知过程，所以破坏性行为易感儿童较低的CORT回应性既不能反映其下丘脑－垂体－肾上腺轴的调节功能出现了异常，也不能反映其通过激活下丘脑－垂体－肾上腺轴的皮质边缘回路起作用的心理过程出现了异常。然而，这个结论并不具有权威性，因为我们只是做了一个实验而已，并且该实验所选的被试者也不是破坏性行为儿童，而只是破坏性行为易感儿童。

临床障碍儿童的下丘脑－垂体－肾上腺活性概要

通过对临床行为障碍及临床行为障碍不明显儿童的下丘脑－垂体－肾上腺轴活性情况的简要回顾，我们发现：儿童及青少年的内化性及外化性症状与其自身的CORT基础水平相关；内化性障碍可能（但不确定）与CORT活性过度相关；外化性障碍可能（但不确定）与CORT活性减退相关。动物研究和越来越多的儿童及青少年相关研究给了我们启示，让我们得出以下结论：社会环境因素能够调节人的CORT水平和CORT反应性，因此也有可能诱发与下丘脑－垂体－肾上腺轴调节异常相关的各种临床病症及障碍。

影响下丘脑－垂体－肾上腺轴功能的社会性及非社会性因素：一个模型

在上文关于内化性障碍和外化性障碍的讨论中，我们发现精神病理学和下丘脑－垂体－肾上腺轴活性之间并不存在直接的联系，多数情况下，它们呈现不一致性。这种“不一致”的原因可能是我们在研究精神病理学和CORT水平时没有考虑到对当前下丘脑－垂体－肾上腺轴功能起影响作用的各类因素，包括社会性因素和非社会性因素。图11－2给出了一些已知的能对人类下丘脑－垂体－肾上腺轴活性产生影响的因素（唾液中的CORT水平反映了下丘脑－垂体－肾上腺轴的活性）。在测评CORT水平时，有些是持续性影响因素，

有些则是历史性因素，通过影响下丘脑－垂体－肾上腺轴的形成，从而间接地影响下丘脑－垂体－肾上腺轴的当前功能。我们无法对各种因素都展开详细讨论。由图 11－2 可知，人类当前的 CORT 水平和活性是受多种因素共同影响的，因此要想准确地预测 CORT 水平的个体差异是一件复杂的事情。

历史性因素对 CORT 活性起着重要的影响作用（见图 11－2 左侧）。最近研究表明，孕期应激源接触会影响胎儿下丘脑－垂体－肾上腺轴的发展，从而影响胎儿之后的 CORT 活性（Bertram & Hanson，2002；Matthews，2000；Wadhwa，Dunkel-Schetter，Chicz-DeMet，Porto，& Sandman，1996）。出生后早期应激也会对下丘脑－垂体－肾上腺轴的发展起着重要的影响作用，这种情况多见于动物模型，但现在人类身上也体现了此类现象（Halligan et al.，2004）。由此我们可以知道，个体早期应激体验和支持性社会关系体验都能改变其当前的 CORT 活性（Essex et al.，2002；Pendry 和 Adam）；此外，健康史和以往的生活方式也可能会对当前的 CORT 活性起着调节作用。

影响 CORT 活性的现时因素（见图 11－2 右栏）主要包括：测量时或测量的那段时间里被试者的情绪状况和认知偏差（Adam，2006）、最近碰到的负性生活事件（Adam，Doane et al.，2006）、最近所吃的食物、所做的运动、用药情况以及尼古丁和咖啡因的摄入情况（Kirschbaum & Hellhammer，1989，1994），还有女性的月经周期（Kirschbaum，Kudielka，Baab，Schommer，& Hellhammer，1994）。此外，还有很多生理机制也会持续对下丘脑－垂体－肾上腺轴活性产生影响，包括交感神经系统、免疫和炎症反应系统的活性情况以及肾上腺、性腺和卵巢激素的水平（Heinrichs et al.，2003；Rosmond，2005）。

更为复杂的是，这些因素对下丘脑－垂体－肾上腺轴功能所起的影响作用会随着个体发育而不断发生改变。年龄增长、青春期发育都会引起 CORT 水平改变（Netherton et al.，2004；Stroud，Papandonatos，Williamson，& Dahl，2004）；除此以外，其他内分泌系统的变化（Cameron，2004）、与下丘脑－垂体－肾上腺轴相关的神经系统的发展及功能改变（Dahl，2004；Spear，2000；Stroud et al.，2004；Young & Altemus，2004）也会潜在地影响社会体验与下丘脑－垂体－肾上腺轴活性之间的相关联系。

研究表明，人类的 CORT 基础水平和对应激源的反应性还受性别（Kudielka & Kirschbaum，2005；Stroud，Salovey，& Epel，2002；Taylor et al.，2000）、性格及人格特征等因素的影响（Gunnar et al.，2003；Kirschbaum，Barussek，& Strasburger，1992；Nachmias et al.，1996）。此外，行为遗传学及

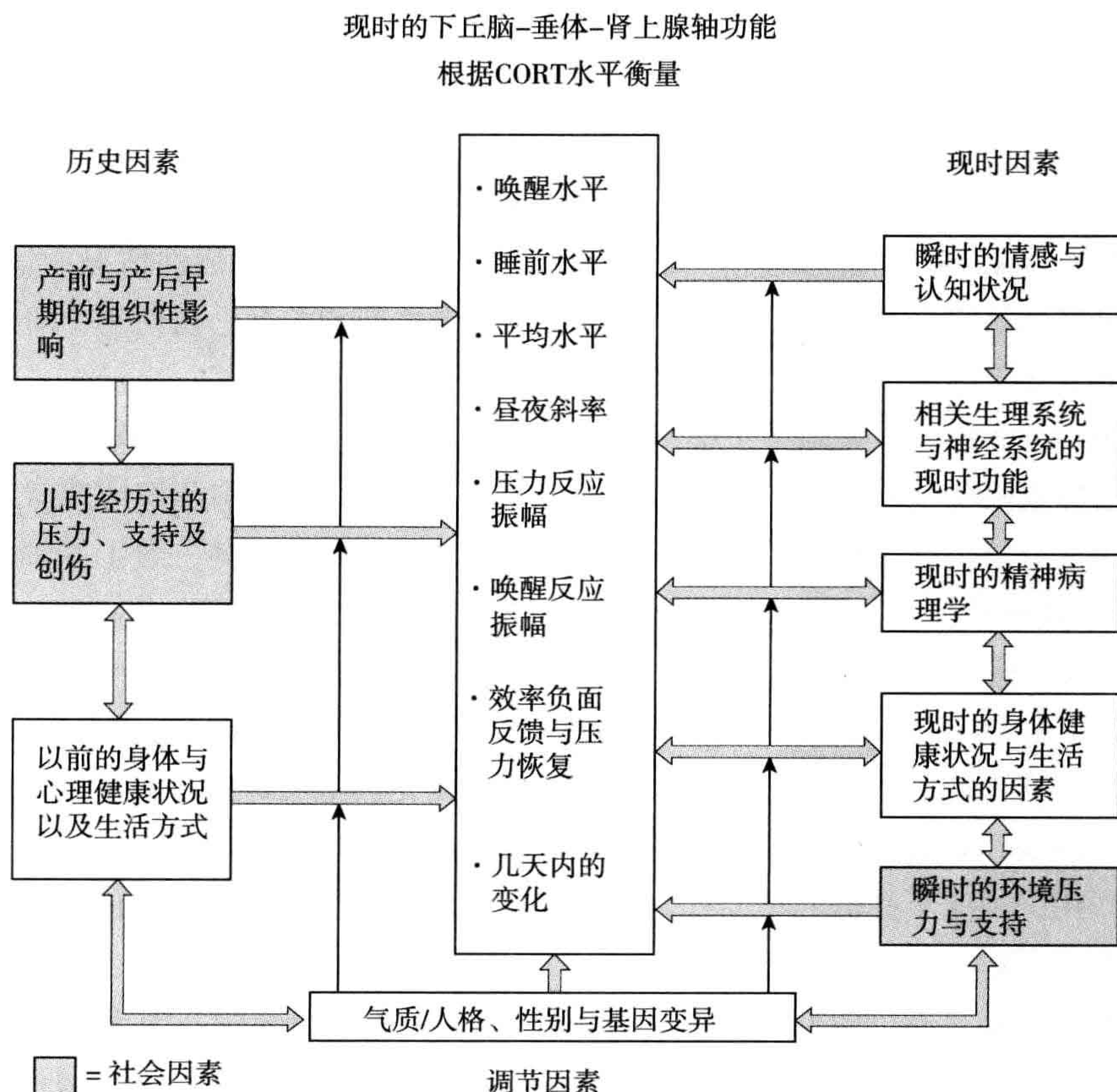


图 11－2　影响下丘脑－垂体－肾上腺轴功能（以唾液中的 CORT 水平来衡量）的历史性因素和现时因素，其中社会性因素发挥了较为重要的作用。

分子遗传学研究发现，CORT 基础水平和 CORT 反应性都或多或少地受到遗传因素的影响（Barrels，van den Berg，Sluyter，Boomsma，& de Cells，2003；Wrist，Federenko，Hellhammer，& Kischbaum，2000；Wust，Federenko et al.，2004a；Wrist，van Rossum et al.，2004b），这说明先天性的下丘脑－垂体－肾上腺轴差异、下丘脑－垂体－肾上腺轴的反应性及可塑性差异都有一定的遗传基础。

另外，我们还要注意图 11－2 所列的各种因素对不同的 CORT 水平测量参数（如平均水平、昼夜水平、醒时水平以及实验室应激作用下水平）会有不同程度的影响作用。比如，遗传因素对醒时 CORT 水平的影响比对夜间 CORT 水平的影响要明显得多（Wust et al.，2000）；社会环境因素对夜间 CORT 水平的影响比对晨时 CORT 水平的影响要强得多（Pendry & Adam，出版中）；创

伤史或儿童时期的长时应激体验对当前昼夜节律的平稳起着较为明显的影响作用，而对整体 CORT 水平升高所起的作用却不明显（Gunna & Vazquez, 2006）。

对于这些复杂的影响因素，我们要迎难而上，彻底地弄清楚这些（至少是几个）与 CORT 功能参数相关的影响因素，加深对 CORT 活性情况的认识，从而更好地认识 CORT 水平、行为和病理学三者之间的关系。任何一个研究中的 CORT 水平的微小变化，对我们来说都是一种莫大的鼓励。

图 11－2 也给我们列举了很多能够影响下丘脑－垂体－肾上腺轴发展及其当前活性水平的社会性因素（见图中阴影部分）。比如，影响孕妇情感状态及孕期激素分泌的社会环境因素有可能会改变胎儿下丘脑－垂体－肾上腺轴的形成（Avishai-Eliner, Brnnson, Sandman, & Baram, 2002; Wadhwa et al., 1996; Wellberg & Seckl, 2001）。在一组啮齿类动物实验中（Weaver et al., 2004），研究人员发现早期母子互动会使负责糖皮质激素受体发育的 DNA 部分甲基化，从而使子代的海马体结构及功能产生变化。上文讨论过的早年母亲抑郁（Halligan et al., 2004）、机构抚养（Gunnar, et al., 2001）等因素的长期影响作用，说明了类似的早期社会体验有可能对人类的下丘脑－垂体－肾上腺轴功能产生影响。

然而，脑具有可塑性且是不断发展的，从儿童前期开始甚至到青少年时期，社会体验可能会持续地影响其下丘脑－垂体－肾上腺轴的发展。通过对社会性因素、个体行为以及个体的生理功能进行的纵向研究来探讨社会应激和社会支持对下丘脑－垂体－肾上腺轴活性及其发展的终生积累效应，是我们未来的研究重点。我们可以结合大规模纵向研究中的应激生物学标志开始着手研究，在这些纵向研究中，社会性因素对 CORT 和其他应激生物学标志的影响作用是从产前期就开始的。

未来研究的另一大热点是研究宏观社会或宏观系统因素，如贫困、机会匮乏以及歧视对应激生理学的影响作用，以及这种研究与应激体验和系统激活作用中的种族和社会经济差异（这种差异一定程度上说明了成人功能和健康的种群差异）之间的联系（Cohen et al., 2006; Flinn & England, 1997; Lupien et al., 2001; Sapolsky, 2004）。事实上，CORT 水平不仅会影响社会情感功能，它对认知水平、记忆能力、免疫系统功能和身体健康的影响还会导致个体教育行为发展的功能损伤。

下丘脑－垂体－肾上腺轴活性的社会性影响在教育方面的启示

关于下丘脑－垂体－肾上腺轴活性的个体差异在教育功能方面的潜在启示的研究才刚刚起步，但这表示进一步深入研究的时机已经成熟。现行的研究表明，实验性操作下的 CORT 水平与成人的认知记忆能力有很大的关系（Lupien, Gillin, & Hauger, 1999; Lupien & McEwen, 1997; Wolf, Schommer, Hellhammer, McEwen, & Kirschbaum, 2001）。CORT 水平与认知记忆功能之间的关系是个倒“U”形曲线，CORT 水平太低和太高都会对认知记忆产生不利影响（这正如 CORT 水平与人生理、心理健康的关系一样——不管在什么情况下，CORT 水平适中才是最好的）。最近，有关人员研究了儿童体内的 CORT 水平和记忆力，表明 CORT 水平上升会对学龄儿童的记忆力产生负面影响（Heffelfinger & Newcomer, 2001; Lupien & McEwen, 1997）。

下丘脑－垂体－肾上腺轴功能的个体差异不仅能够直接地影响认知功能，还能通过一些途径间接地影响人的学业表现。CORT 水平会影响入睡及睡眠质量（Gillin, Jacobs, Fram, & Snyder, 1972），而睡眠不足会对中学生的学业表现产生很大的影响（Sadeh, Gruber, & Raviv, 2003）。成人在睡眠过程中，如果体内的 CORT 水平较高，那么其陈述性记忆就不能得到很好的巩固，因为陈述性记忆的巩固过程常常是发生在慢波睡眠阶段（Born & Wagner, 2004）。

此外，下丘脑－垂体－肾上腺轴还能通过影响生理及心理而间接地影响人的学业表现。身体状态不好、心理焦虑郁闷会使学生缺勤以及产生社会性问题，会影响他们的认知能力、注意力和记忆力，从而对其学业成绩产生负面影响。课堂表现不好、学业成绩不佳又会反过来增加学生的心理压力，导致 CORT 水平上升。有研究表明，挫败体验是下丘脑－垂体－肾上腺轴强有力的激活剂，这在自尊意识比较淡薄的学生身上体现得尤为明显（Pruessner, Hellhammer, & Kirschbaum, 1999）。

由于对儿童缺乏相应研究，所以我们只能从有关的动物实验数据以及实验室中获取的成人数据入手来探讨 CORT 水平升高对儿童教育的影响。CORT 水平与自然学习环境中学生的学习表现存在什么样的关系呢？Adam 和 Snell（2006）在早期实验研究（控制测试时间，被试对象单独接受测试）中发现，当青少年学生积极参与学习活动时，其体内的 CORT 水平明显低于不参与学习活动时的水平。较低的 CORT 水平是否会增强学生的注意力，进而提高其学业

成绩呢？积极地参与学习活动是否会降低体内的 CORT 水平呢？针对这两个问题，目前我们尚无法给出明确答案。在今后的实验研究中，我们将进一步探讨学龄儿童及青少年 CORT 水平、注意力及学业成绩三者之间的关系。

Gunnar 和 Donzella（2001）的实验研究让我们从另一面认识了下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的社会性调节在教育方面的启示作用。他们研究发现，儿童所处看护环境的质量差异在很大程度上决定了儿童在该环境中下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的活性增强水平。儿童体内的 CORT 水平差异是否与其在看护中心所受的知识及社会效益相关呢？小学、初中、高中教室环境质量的优劣是否会影响学生体内的 CORT 水平呢？这两个问题有待进一步的研究证实。儿童在上学第一天所表现出来的注意力及学习意愿在很大程度上决定了他们今后的学业表现（Alexander，Entwisle，& Danber，1993；Duncan et al.，2005；McCleuand，Morrison，& Holmes，2000）。如果看护或学习环境恶劣引起的学生体内肾上腺激素水平上升，进而对他们在课堂上的注意力及交流能力产生负面影响的话，那么我们就应该好好地改善这些环境因素，给学生创造一个能激发潜力、提供社会及情感支持的环境。

总之，社会性因素对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的影响让我们不难得出以下结论：支持性社会环境能培养学生的积极情感，增强他们的安全感；而不利的社会环境会对学生造成很深的伤害，从而影响他们的生理、心理健康以及认知发展。

致谢

本章的完成感谢 W. T. 基金会和 Speheer 基金会的支持，我们同样要感谢 K05 奖（MH66208）。我们感谢 Carol Worthman 对本章提出的建议。

参考文献

Adam，E. K.（2006）. Transactions among trait and state emotion and adolescent diuranl and momentary cortisol activity in naturalistic settings. *Psychoneuroendocrinology*，31（5），664 – 679.

Adam，E. K.，Doane，L. D.，Mineka，S.，Zinbarg，R.，& Craske，M.（2006）. *Cumulative affective strain and cortisol levels in adolescents at risk for mood and anxiety disorders.* Manuscript submitted for publication.

Adam, E. K., & Gunnar, M. R. (2001). Relationship functioning and home and work demands predict individual differences in diurnal cortisol patterns in women. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 189 – 208.

Adam, E. K., Hawkley, L., Cacioppo, L., & Kudielka, B. (2006). Day-to-day dynamics of experience-cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 17058 – 17063.

Adam, E. K., & Snell, E. (2006). *Schooling, parental involvement, adolescent emotion and cortisol.* Manuscript in preparation.

Ahnert, L., Gunnar, M., Lamb, M., & Barthel, M. (2004). Transition to child care: Associations with infant-mother attachment, infant negative emotion and cortisol elevations. *Child Development*, 75, 639 – 650.

Alexander, K. L., Entwisle, D. R., & Dauber, S. L. (1993). First grade classroom behavior: Its short-and long-term consequences for school performance. *Child Development*, 64, 801 – 514.

Ashman, S. B., Dawson, G., Panagiotides, H., Yamada, E., & Wilkinson, C. W. (2002). Stress hormone levels of children of depressed mothers. *Development and Psychopathology*, 14, 333 – 349.

Avishai-Eliner, S., Brunson, K. L., Sandman, C., & Baram, T. (2002). Stressed-out or in (utero)? *Trends in Neurosciences*, 25, 518 – 524.

Azar, R., Zoccolillo, M., Paquette, D., Quiros, E., Baltzer, F., & Tremblay, R. E. (2004). Cortisol levels and conduct disorder in adolescent mothers. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43 (4), 461 – 468.

Bartels, M., de Geus, E. J. C., Kirschbaum, C., Sluyter, F., & Boomsma, D. I. (2003). Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behavior Genetics*, 22, 421 – 433.

Bartels, M., van den Berg, M., Sluyter, F., Boomsma, D. I., & de Geus, E. J. C. (2003). Heritability of cortisol levels: review and simultaneous analysis oftwin studies. *Psychoneuroendocrinology*, 28 (2), 121 – 137.

Bertram, C. E., & Hanson, M. A. (2002). Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction*, 124, 459 – 467.

Born, J., & Wagner, W. (2004). Memory consolidation during sleep: Role

of cortisol feedback. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 198 – 201.

Boyce, T., Champoux, M., Gunnar, M., & Suomi, S. (1995). Salivary cortisol in nursery-reared rhesus monkeys: Reactivity to peer interactions and altered circadian activity. *Developmental Psychobiology*, 28, 257 – 268.

Brooks-Gunn, J., Auth J. J., Petersen, A. C., & Compas, B. E. (2001). Physiological processes and the development of childhood and adolescent depression. In I. Goodyer (Ed.), *The depressed child and adolescent* (2nd ed.). New York: Cambridge University Press.

Bruce, J., Davis, E. P., & Gunnar, M. (2002). Individual differences in children's cortisol response to the beginning of a new school year. *Psychoneuroendocrinology*, 27 (6), 635 – 650.

Cameron, J. L. (2004). Interrelationships between hormones, behavior and affect during adolescence: Complex relationships exist between reproductive hormones, stress-related hormones, and the activity of neural systems that regulate behavioral affect. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 134 – 142.

Carrion, V. G., Weems, C. F., Ray, R. D., Glaser, B., Hessl, D., & Reiss, A. L. (2002). Diurnal salivary cortisol in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 51, 575 – 582.

Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Journal of the American Medical Association*, 267, 1244 – 1252.

Cicchetti, D., &Rogosch, F. A. (2001). Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Development and Psychopathology*, 13, 677 – 693.

Cohen, S., Schwartz, J. E., Epel, E., Kirschbaum, C., Sidney, S., & Seeman, T. (2006). Socioeconomic status, race and diurnal cortisol decline in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Psychosomatic Medicine*, 68, 41 – 50.

Dabbs, J. M., Jurkovic, G. J., & Frady, R. L. (1991). Salivary testosterone and cortisol among late adolescent male offenders. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 19, 469 – 478.

Dahl, R. E. (2004). Adolescent brain development: A period of vulnerabilities and opportunities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 1 – 22.

Dahl, R. E., & Ryan, N. D. (1996). The psychobiology of adolescent

depression. In D. Cicchetti & S. L. Toth (Eds.), *Adolescence: Opportunities and challenges—Rochester symposium on developmental psychopathology* (Vol. 7, pp. 197–232). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Dahl, R., Ryan, N., Puig-Antich, J., Nguyen, N., Al-Shabbout, M., Meyer, V., et al. (1991). 24-hour cortisol measures in adolescents with major depression: A controlled study. *Biological Psychiatry*, 30, 25–36.

Davis, E. P., Donzella, B., Krueger, W. K., & Gunnar, M. R. (1999). The start of a new school year: Individual differences in salivary cortisol response in relation to child temperament. *Developmental Psychobiology*, 35 (3), 188–196.

de Bellis, M. D., Baum, A. S., Birmaher, B., Keshavan, M. S., Eccard, C. H., Boring, A. M., et al. (1999). Developmental traumatology, Part 1: Biological stress systems. *Biological Psychiatry*, 9, 1259–1270.

de Kloet, E. R. (2003). Hormones, brain and stress. *Endocrine Regulations*, 37, 51–68.

de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M., & Joels, A. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19, 269–301.

Dettling, A. C., Gunnar, M. R., & Donzella, B. (1999). Cortisol levels of young children in full-day childcare centers: Relations with age and temperament. *Psychoneuroendocrinology*, 24 (5), 505–518.

Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130, 355–391.

Dorn, L. D., Campo, J. C., Thato, S., Dahl, R. E., Lewin, D., Chandra, R., et al. (2003). Psychological comorbidity and stress reactivity in children and adolescents with recurrent abdominal pain and anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 66–75.

Duncan, G. J., Dowsett, C. J., Brooks-Gunn, J., Claessens, A., Duckworth, K., Engel, M., et al., (2005). *School readiness and later achievement.* Manuscript submitted for publication.

Elmlinger, M. W., Kuhnel, W., & Ranke, M. B. (2002). Reference ranges for serum concentrations of flutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydro-

epiandrosterone sulfate (DHEA), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 401, 1151 - 1160.

Essex, M. J., Klein, M. H., Cho, E., & Kalin, N. H. (2002). Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: Effects on cortisol and behavior. *Biological Psychiatry*, 52 (8), 776 - 784.

Feder, A., Coplan, J. D., Goetz, R. R., Mathew, S. J., Pine, D. S., Dahl, R. E., et al. (2004). Prepubertal children with anxiety or depressive disorders, *Biological Psychiatry*, 56, 198 - 204.

Flinn, M. V., & England, B. G. (1995). Childhood stress and family environment. *Current Anthropology*, 36, 854 - 866.

Flinn, M. V., & England, B. G. (1997). Social economics of childhood glucocorticoid response and health. *American Journal of Physical Anthropology*, 102, 33 - 53.

Gaab, J., Blattler, N., Menzi, T., Pabst, B., Stoyer, S., & Ehlert, U. (2003). Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 767 - 779.

Gillin, J. C., Jacobs, L. S., Fram, D. H., & Snyder, F. (1972). Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. *Nature*, 237, 398 - 399.

Goodyer, I. M., Herbert, J., & Altham, P. M. (1998). Adrenal steroid secretion and major depression in 8-16-year olds: Ⅲ. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Psychological medicine*, 28, 265 - 273.

Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A., & Altham, P. M. (2000). First-episode major depression in adolescents: Affective, cognitive and endocrine characteristics of risk status and predictors of onset. *British Journal of Psychiatry*, 176, 142 - 149.

Goodyer, I. M., Park, R. J., & Herbert, J. (2001). Psychosocial and endocrine features of chronic first-episode major depression in 8 - 16 year olds. *Biological Psychiatry*, 50, 351 - 357.

Granger, D. A., Stansbury, K., & Henker, B. (1994). Preschoolers' behavioral and neuroendocrine responses to social challenge. *Merrill-Palmer Quarterly*, 40, 190 - 211.

Granger, D. A., Weisz, J. R., & Kauneckis, D. (1994). Neuroendocrine reactivity, internalizing behavior problems, and control-related cognitions in clinicreferred children and adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 103, 267 – 276.

Granger, D. A., Weisz, J. R., & McCracken, J. T. (1996). Reciprocal influences among adrenocortical activation, psychosocial processes, and the behavioral adiustment of clinic-referred children. *Child Development*, 67 (6), 3250 – 3262.

Gray, J. A. (1994). Three fundamental emotion systems. In P. Elkman & R. J. Davidson (Eds.), *The nature of emotion: Fundamental questions* (pp. 243 – 247). New York: Oxford University Press.

Gunnar, M. (1992). Reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system to stressors in normal infants and children. *Pediatrics*, 80 (3), 491 – 497.

Gunnar, M. R. (2000). Early adversity and the development of stress reactivity and regulation: In C. A. Nelson (Ed.), *The effects of adversity on neurobehavioral development: Minnesota symposium on child psychology* (Vol. 31, pp. 163 – 200). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Gunnar, M. R., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 199 – 222.

Gunnar, M. R., Marvinney, D., Isensee, J., & Fisch, R. O. (Eds.). (1988). *Coping with uncertainty: New models of the relations between hormonal behavioral and cognitive processes.* Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Gunnar, M. R., Morison, S. J., Chisholm, K., & Schuder, M. (2001). Long-term effects of institutional rearing on cortisol levels in adopted Romanian children. *Development and Psychopathology*, 13 (3), 611 – 628.

Gunnar, M. R., Sebanc, A., Tout, K., Donzella, M. A., & van Dulman, M. (2003). Temperament, peer relationships, and cortisol activity in preschoolers. *Developmental Psychobiology*, 43, 346 – 368.

Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2006). Stress neurobiology and developmental psychopathology. In D. Cicchetti & D. Cohen (Eds.), *Developmental psychopathology: Vol. 2. Developmental neuroscience* (pp. 533 – 577). New York: Wiley.

Halligan, S., Herbert, J., Goodyer, I. M., & Murray, L. (2004). Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biologi-*

cal Psychiatry, 55, 376 –381.

Hardie, T. L. , Moss, H. B. , Vanyukov, M. M. , Yao, J. K. , & Kirillovac, G. P. (2002). Does adverse family environment or sex matter in the salivary cortisol responses to anticipatory stress? *Psychiatry Research*, 111, 121 –131.

Hartup, W. W. (1979). Peer relations and the growth of social competence. In M. W. Kent & J. R. Rolf (Eds.), *Promoting social competence and coping in children* (Vol. 3, pp. 150 – 170). Hanover, NH: University Press of New England.

Heffelfinger, A. K. , & Newcomer, J. W. (2001). Glucocorticoid effects on memory function over the human life span. *Development and Psychopathology*, 13, 491 –513.

Heinrichs, M. , Baumgartner, T. , Kirschbaum, C. , & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry*, 54, 1389 –1398.

Herman, J. P. , & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neurosciences*, 20, 78 –84.

Hertsgaard, L. , Gunnar, M. R. , Erickson, M. , & Nachmias, M. (1995). Adrenocortical responses to the strange situation in infants with disorganized/disoriented attachment relationships. *Child Development*, 66 (4), 1100 –1106.

Hruschka, D. J. , Kohrt, B. A. , & Worthman, C. M. (2005). Estimating between-and within-individual variation in cortisol levels using multilevel models. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 698 –714.

Jansen, L. M. C. , Gispen-de Wied, C. C. , Jasen, M. A. , Vander Gaag, R. J. , Matthys, W. , & van Engeland, H. (1999). Pituitary-adrenal reactivity in a child psychiatric population: Salivary cortisol response to stressors. *European Neuropsychopharmacology*, 9, 67 –75.

Jonetz-Mentzel, L. , & Wiedemann, G. (1993). Establishment of reference ranges for cortisol in neonates, infants, children and adolescents. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 31, 525 –529.

Kalin, N. H. , Shelton, S. E. , & Barksdale, C. M. (1989). Behavioral and physiologic effects of CRH administered to infant primates undergoing maternal separation. *Neuropsychopharmacology*, 2 (2), 97 –104.

Kaufman, J., Martin, A., King, R. A., & Charney, D. (2001). Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biological Psychiatry*, 49, 980 – 1001.

Kenny, F. M., Gancayo, G., Heald, F. P., & Hung, W. (1966). Cortisol production rate in adolescent males at different stages of sexual maturation. *Journal of Clinical Endocrinology*, 26, 1232 – 1236.

Kenny, F. M., Preeyasambat, C., & Migeon, C. J. (1966). Cortisol production rate: Ⅱ. Normal infants, children and adults. *Pediatrics*, 37, 34 – 42.

Kertes, D. A., Gunnar, M., Madsen, N. J., & Long, J. (in press). Early deprivation and home basal cortisol levels: A study of internationally-adopted children. *Development and Psychopathology*.

Kiess, W., Meidert, A., Dressendorfer, R. A., Schriever, K., Kessler, U., Konig, A., et al. (1995). Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: Relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatric Research*, 37, 502 – 506.

King, J. A. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder and the stress response. *Biological Psychiatry*, 44, 72 – 74.

Kirschbaum, C., Barussek, D., & Strasburger, C. J. (1992). Cortisol responses to psychological stress and correlations with personality traits. *Personality and Individual Differences*, 13, 1353 – 1357.

Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1989). Salivary cortisol in psychobiological research: An overview. *Neuropsychobiology*, 22, 150 – 169.

Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol is psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 19 (4), 313 – 333.

Kirschbaum, C., Klauer, T., Filipp, S. H., & Hellhammer, D. H. (1995). Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 57, 23 – 31.

Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 154 – 162.

Kirschbaum, C., Pirke, K., & Hellhammer, D. (1993). The "Trier So-

cial Stress Test”: A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28, 76 - 81.

Kirschbaum, C., Steyer, R., Eid, M., Patalla, U., Schwenkmezger, P., & Hellhammer, D. H. (1990). Cortisol and behavior: 2. Application of a latent state-trait model to salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 15 (4), 297 - 307.

Klimes-Dougan, B., Hastings, P. D., Granger, D. A., Usher, B. A., & Zahn-Waxler, C. (2001). Adrenocortical activity in at-risk and normally developing adolescents: Individual differences in salivary cortisol basal levels, diurnal variation, and responses to social challenges. *Development and Psychopathology*, 13, 695 - 719.

Klimes-Dougan, B., Shirtcliff, E., & Zahn-Waxler, C. (2006, August). *Diurnal and stress reactivity in the L-HPA axis for suicidal and nonsuicidal adolescents.* Paper presented at the annual meeting of the International Society of Psychoneuroendocrinology, Leiden, The Natherlands.

Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: A review. *Biological Psychology*, 69, 113 - 132.

Larson, M., Gunnar, M., & Hertsgaard, L. (1991). The effects of morning naps, car trips, and maternal separation on adrenocortical activity of human infants. *Child Development*, 62 (2), 362 - 372.

Larson, R. (1989). Beeping children and adolescents: A method for studying time use and daily experience. *Journal of Youth and Adolescence*, 18, 511 - 530.

Legendre, A., & Trudel, M. (1996). Cortisol and behavioral responses of young children coping with a group of unfamiliar peers. *Merrill-Palmer Quarterly*, 42 (4), 554 - 577.

Levine, S. (1957). Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science*, 126, 405 - 406.

Levine, S.; & Wiener, S. G. (1988). Psychoendocrine aspects of mother-infant relationships in nonhuman primates. *Psychoneuroendocrinology*, 13 (1 - 2), 143 - 154.

Luby, J. L., Heffelfinger, A., Mrakotsky, C., Brown, K., Hessler, M., & Spitznagel, E. (2003). Alterations in stress cortisol reactivity in depressed preschoolers relative to psychiatric and no-disorder comparison groups. *Archives of*

General Psychiatry, 60, 1248 –1255.

Lupien, S. J. , Gillin, C. J. , & Hauger, R. L. (1999). Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A doseresponse study in humans. *Behavioral Neuroscience*, 113, 420 –430.

Lupien, S. J. , King, S. , Meaney, M. J. , & McEwen, B. S. (2001). Can poverty get under your skin? Basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status. *Development and Psychopathology*, 13, 653 –676.

Lupien, S. J. , & McEwen, B. S. (1997). The acute affects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Review*, 24, 1 –27.

Makino, S. , Gold, P. W. , & Schulkin, J. (1994). Effects of corticosterone on CRH mRNA and content in the bed nucleus of the stria terminals: Comparison with the effects in the central nucleus of the amygdala and the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Research*, 657, 141 –149.

Martel, F. L. , Hayward, C. , Lyons, D. M. , Sanborn, K. , Varady, S. , & Schatzberg, A. F. (1999). Salivary cortisol levels in socially phobic adolescent girls. *Depression and Anxiety*, 10, 25 –27.

Matthews, S. (2000). Antenatal glucocorticoids and the programming of the developing CNS. *Pediatric Research*, 47, 291 –298.

McBurnett, K. , Lahey, B. B. , Frick, P. J. , Risch, C. , Loeber, R. , Hart, E. L. , et al. (1991). Anxiety, inhibition, and conduct disorder in children: Ⅱ. Relation to salivary cortisol. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30 (2), 192 –196.

McBurnett, K. , Lahey, B. B. , Rathouz, P. J. , & Loeber, R. (2000). Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Archives of General Psychiatry*, 57, 38 –43.

McBurnett, K. , Pfiffner, L. J. , Capasso, L. , Lahey, B. B. , & Loeber, R. (1997). Children's aggression and DSM-Ⅲ-R symptoms predicted by parent psychopathology, parenting practices, cortisol, and SES. *NATO ASI Series: Series A: Life Sciences*, 292, 345 –348.

McClelland, M. , Morrison, F. J. , & Holmes, D. L. (2000). Children at risk for early academic problems: The role of learning-related social skills. *Early*

Childhood Research Quarterly, 15, 307 - 309.

McEwen, B. S., Weiss, J. M., & Schwartz, L. S. (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, 220, 911 - 912.

Miller Brotman, L., Kiely Gouley, K., Pine, D., & Rafferty, E. (2002, July). *Neuroendocrine functioning and behavior change among low-income, urban preschoolers at familiar risk for conduct problems: Preliminary results from a randomized prevention trial.* Paper presented at the Society for Research on Aggression, Montreal, Canada.

Mirescu, C., Peters, J. D., & Gould, E. (2004). Early life experience alters response of adult neurogenesis to stress. *Nature Neuroscience*, 7 (8), 841 - 846.

Moss, H. B., Vanyukov, M. M., & Martin, C. S. (1995). Salivary cortisol responses and the risk for substance abuse in prepubertal boys. *Biological Psychiatry*, 38, 547 - 555.

Moss, H. B., Vanyukov, M. M., Yao, J. K., & Kirillova, G. P. (1999). Salivary cortisol responses in prepubertal boys: The effects of parental substance abuse and association with drug use behavior during adolescence. *Biological Psychiatry*, 45, 1293 - 1299.

Nachmias, M., Gunnar, M. R., Mangelsdorf, S., Parritz, R., & Buss, K. A. (1996). Behavioral inhibition and stress reactivity: Moderating role of attachment security. *Child Development*, 67 (2), 508 - 522.

Netherton, C., Goodyer, I., Tamplin A., & Herbert J. (2004). Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psyhoneuroendocrinology*, 29, 125 - 140.

Oosterlaan, J., Geurts, H. M., Knol, D. L., & Sergeant, J. A. (2005). Low basal salivary cortisol associated with teacher-reported symptoms of conduct disorder. *Psychiatry Research*, 134, 1 - 10.

Pajer, K., Gardner, W., Kirillova, G. P., & Vanyukov, M. M. (2001). Sex differences in cortisol level and neurobehavioral disinhibition in children of substance abusers. *Journal of Child and Adolescent Substance Abuse*, 10, 65 - 76.

Pajer, K., Gardner, W., Rubin, R. T., Perel, J., & Neal, S. (2001). Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. *Archives*

of General Psychiatry, 58, 297 - 302.

Pariante, C. M. (2003). Depression, stress and the adrenal axis. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 811 - 812.

Peeters, F., Nicholson, N. A., & Berkhof, J. (2004). Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Research*, 126, 1 - 13.

Pendry, P., & Adam, E. K. (in press). Associations between interparental discord, parenting quality, parent emotion and cortisol levels in adolescent and kindergarten-aged children. *International Journal of Behavioral Development.*

Plihal, W., & Born, J. (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *NeuroReport*, 10 (13), 2741 - 2747.

Pruessner, J. C., Gaab, J., Hellhammer, D. H., Lintz, D., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (1997). Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation. *Psychoneuroendocrinology*, 22, 615 - 625.

Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (1999). Low self-esteem, induced failure, and the adrenocortical stress response. *Personality and Individual Differences*, 27, 477 - 489.

Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., et al. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, 61, 2539 - 2549.

Raine, A. (1996). *The psychopathology of crime: Criminal behavior as a clinical disorder.* San Diego, CA: Academic Press.

Repetti, R. L., Taylor, S. E., & Seeman, T. E. (2002). Risky families: Family social environments and the mental and physical health of offspring. *Psychological Bulletin*, 128, 330 - 366.

Ronsaville, D. S., Municchi, G., Laney, C, Cizza, G., Meyer, S. E., Haim, A., et al. (2006). Maternal and environmental factors influence the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to corticotropin-releasing hormone infusion in offspring of mothers with or without mood disorders. *Development and Psychopathology*, 18 (1), 173 - 194.

Rosen, J. B., & Schulkin, J. (1998). From normal fear to pathological

anxiety. *Psychological Review*, 105, 325 –350.

Rosmond, R. (2005). Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 1 –10.

Ryan, N. D. (1998). Psychoneuroendocrinology of children and adolescents. *Psychiatric Clinics of North America*, 21, 435 –441.

Sadeh, A., Gruber, R., & Raviv, A (2003). The effects of sleep restriction and extension on school-age children: What a difference an hour makes. *Child Development*, 74, 444 –455.

Sanchez, M. M., Ladd, C. O., & Plotsky, P. M. (2001). Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: Evidence from rodent and primate models. *Development and Psychopathology*, 13, 419 –449.

Sapolsky, R. M. (2004). Social status and health in humans and other animals. *Annual Review of Anthropology*, 33, 393 –418.

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21, 55 –89.

Scerbo, A. S., & Kolko, D. J. (1994). Salivary testosterone and cortisol in disruptive children: Relationship to aggressive, hyperactive and internalizing behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 33, 1174 –1184.

Schneider, M. L., & Moore, C. F. (2000). Effects of prenatal stress on development: A nonhuman primate model. In C. A. Nelson (Ed.), *The effects of early adversity on neurobehavioral development: The Minnesota Symposium on Child Psychology* (Vol. 31, pp. 201 –244). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 38, 32.

Shirtcliff, E. A., Granger, D., Booth, A., & Johnson, D. (2005). Low salivary cortisol level and externalizing behavior problems in youth. *Development and Psychopathology*, 17, 167 –184.

Shirtcliff, E. A., Zahn-Waxler, C., & Klimes-Dougan, B. (2005, April). *Cortisol declivity during social challenge is related to stress and coping strategies in at risk adolescents.* Paper presented at the Society for Research in Child Development, Atlanta, GA.

Shoal, G., Giancola, P. R., & Kirrilova, G. (2003). Salivary cortisol, personality and aggressive behavior in adolescent boys: A 5-year longitudinal study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 1101 –1107.

Smider, N. A., Essex, M. J., Kalin, N. H., Buss, K. A., Klein, M. H., Davidson, R. J., et al. (2002). Salivary cortisol as a predictor of socioemotional adjustment during kindergarten: A prospective study. *Child Development*, 73, 75 –92.

Snoek, H., van Goozen, S. H. M., Matthys, W., Buitelaar, J. K., & Van Engeland, H. (2004). Stress responsivity in children with externalizing behavior disorders. *Development and Psychopathology*, 16, 389 –406.

Snoek, H., van Goozen, S. H. M., Matthys, W., Sigling, H. O., Koppenschaar, H. P. F., Westenberg, H. G. M., et al. (2002). Serotonergic functioning in children with oppositional defiant disorder: A sumatriptan challenge study. *Biological Psychiatry*, 51, 319 –325.

Soloff, P. H., Lynch, K. G., & Moss, H. B. (2000). Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: A psychobiological study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 24 (11), 1609 –1619.

Spangler, G. (1995). School performance, type A behavior, and adrenocortical activity in primary school children. *Anxiety, Stress, and Coping*, 8, 299 –310.

Spangler, G., & Schieche, M. (1998). Emotional and adrenocortical responses in infants to the Strange Situation: The differential function of emotion expression. *International Journal of Behavioral Development*, 22, 681 –706.

Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 417 –463.

Stroud, L. R., Papandonatos, G. D., Williamson, D. E., & Dahl, R. E. (2004). Sex differences in the effects of pubertal development on responses to a corticotropin-releasing hormone challenge: The Pittsburgh Psychobiologic Studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 348 –351.

Stroud, L. R., Salovey, P., & Epel, E. S. (2002). Sex differences in stress responses: Social rejection vs. achievement stress. *Biological Psychiatry*, 52, 318 –327.

Suchecki, D., Rosenfeld, P., & Levine, S. (1993). Maternal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: The roles of feeding and stroking. *Developmental Brain Research*, 72 (2), 185 – 192.

Sullivan, R. M., & Gratton, A. (1999). Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *Journal of Neuroscience*, 19, 2834 – 2840.

Susman, E. J., Dorn, E. D., Inoff-Germain, G., Nottelman, E. D., & Chrousos, G. P. (1997). Cortisol reactivity, distress behavior, and behavioral and psychological problems in young adolescents: A longitudinal perspective. *Journal of Research on Adolescence*, 7, 81 – 105.

Susman, E. J., Dorn, L. D., & Chrousos, P. (1991). Negative affect and hormone levels in young adolescents: Concurrent and predictive perspectives. *Journal of Youth and Adolescence*, 20 (2), 167 – 190.

Susman, E. J., Schmeelk, K. H., Worrall, B. K., Granger, D. A., Ponirakis, A., & Chrousos, G. P. (1999). Corticotropin-releasing hormone and cortisol: Longitudinal associations with depression and antisocial behavior in pregnant adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 460 – 467.

Tafet, G. E., & Bernardini, R. (2003). Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 893 – 903.

Targum, S. D., Clarkson, L. L., Magac-Harris, K., Marshall, L. E., & Skwerer, R. G. (1990). Measurement of cortisol and lymphocyte subpopulations in depressed and conduct-disordered adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 18, 91 – 96.

Taylor, S. E., Klein, L. C., Lewis, B. P., Gruenewald, T. L., Gurung, R. A., & Updegraff, J. A. (2000). Biobehavioral responses to stress in females: Tendand-befriend, not fight-or-flight. *Psychological Review*, 107, 411 – 429.

Tennes, K., & Kreye, M. (1985). Children's adrenocortical responses to classroom activities and tests in elementary school. *Psychosomatic Medicine*, 47 (5), 451 – 460.

Tennes, K., Kreye, M., Avitable, N., & Wells, R. (1986). Behavioral correlates of excreted catecholamines and cortisol in second-grade children. *Jour-*

nal of the American Academy of Child Psychiatry, 25, 764 –770.

Tornhage, C. J. (2002). Reference values for morning salivary cortisol concentrations in healthy school-aged children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 15, 197 –204.

van de Wiel, N. M., van Goozen, S. H., Matthys, W., Snoek, H., & van Engeland, H. (2004). Cortisol and treatment effect in children with disruptive behavior disorders: A preliminary study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 1011 –1018.

van Eck, M., Berkhof, H., Nicolson, N., & Sulon, J. (1996). The effects of perceived stress, traits, mood states, and stressful daily events on salivary cortisol. *Psychosomatic Medicine*, 58, 447 –458.

van Eck, M., Nicolson, N. A., Berkhof, H., & Sulon, J. (1996). Individual differences in cortisol responses to a laboratory speech task and their relationship to responses to stressful daily events. *Biological Psychology*, 43, 69 –84.

van Goozen, S. H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Buittelaar, J. K., & van Engeland, H. (2000). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system activity in disruptive children and matched controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1438 –1445.

van Goozen, S. H., Matthys, W., Cohen-Kettenis, P. T., Gispen-de Wied, C., Wiegant, V. M., & van Engeland, H. (1998). Salivary cortisol and in their parents: Associations with cortisd. Psychiatry Research, 46 (1), 9 –17.

Vazquez, D. M. (1998). Stress and the cardiovascular activity during stress in oppositional defiant disordered boys and normal controls. *Biological Psychiatry*, 43, 531 –539.

Vanyukov, M. M., Moss, H. B., Plial, J. A., Blackson, T., Mezzich, A. C., & Tarter, R. E. (1993). Antisocial symptoms in preadolescent boys and in their parents: Associantions with cortisal Psychiatry Research, 46 (1), 9 –17.

Vazquez, D. M. (1998). Stress and the developing limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 663 –700.

Wadhwa, P. D., Dunkel-Schetter, C., Chicz-DeMet, A., Porto, M., & Sandman, C. A. (1996). Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. *Psychosomatic Medicine*, 58, 432 –446.

Walker, E. F., Walder, D. J., & Reynolds, F. (2001). Developmental

changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Development and Psychopathology*, 13, 721 –732.

Watamura, S. E. , Donzella, B. , Alwin, J. , & Gunnar, M. (2003). Morning to afternoon increases in cortisol concentrations for infants and toddlers at child care: Age differences and behavioral correlates. *Child Development*, 74 (4), 1006 –1020.

Watamura, S. , Donzella, B. , Kertes, D. , & Gunnar, M. (2004). Developmental changes in baseline cortisol activity in early childhood: Relations with napping and effortful control. *Developmental Psychobiology*, 45, 125 –133.

Watamura, S. , Sebanc, A. , Donzella, B. , & Gunnar, M. (2002). Naptime at childcare: Effects on salivary cortisol levels. *Developmental Psychobiology*, 40, 33 –42.

Weaver, I. C. , Cervoni, N. , Champagne, F. A. , D'Alessio, A. C. , Sharma, S. , Seckl, J. R. , et al. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7 (8), 847 –854.

Wellberg, L. A. , & Seckl, J. R. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids, and the programming of the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 13, 113 –128.

Wolf, O. T. , Schommer, N. C. , Hellhammer, D. H. , McEwen, B. S. , & Kirschbaum, C. (2001). The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 711 –720.

Wüst, S. , Federenko, I. , Hellhammer, D. H. , & Kirschbaum, C. (2000). Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 707 –720.

Wüst, S. , Federenko, I. , van Rossum, E. , Koper, J. W. , Kumsta, R. , Entringer, S. , et al. (2004). A psychobiological perspective on genetic determinants of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1032, 52 –62.

Wüst, S. , van Rossum, E. , Federenko, I. , Koper, J. W. , Kumsta, R. , & Hellhammer, D. H. (2004). Common polymorphism in the glucocorticoid receptor gene are associated with adrenocortical responses to psychosocial stress. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89 (2), 565 –573.

Yehuda, R. , Halligan, S. L. , & Grossman, R. (2001). Childhood trauma and risk for PTSD: Relationship to intergenerational effects of trauma, parental

PTSD, and CORT excretion. *Development and Psychopathology*, 13, 733 – 753.

Yehuda, R., Teicher, R. L., Trestman, R., & Siever, L. J. (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: A chronobiological analysis. *Biological Psychiatry*, 40, 79 – 88.

Young, L. A., & Altemus, M. (2004). Puberty, ovarian steroids, and stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 124 – 133.

Zahn-Waxler, C., Klimes-Dougan, B., & Slattery, M. (2000). Internalizing disorders of childhood and adolescence: Progress and prospects for advances in understanding anxiety and depression. *Development and Psychopathology*, 12, 443 – 466.

第十二章

虐儿行为及生物学和行为的替代发展路径

Catherine C. Ayoub
Gabrielle Rappolt-Schlichtmann

在美国，每年得到儿童保护服务组织证实的虐儿行为约有 100 万例，但是业内人士认为实际发生的虐儿案件的数量远不止这些（U. S. Department of Health and Human Services，2005）。虐儿行为不仅使儿童遭受痛苦，还会对其心理、生理功能造成长远的影响，这种影响将会从童年一直延续到成年（Briere，1992a）。虐儿行为对儿童造成巨大危害的同时，还会引发一系列精神疾病，包括抑郁症、自杀倾向、边缘性人格障碍、创伤后应激障碍（PTSD）、分离障碍、躯体化障碍（Walker et al.，1999），以及暴力和犯罪行为、滥用药品、学习障碍、体质虚弱等问题。

近十年来，研究人员已经记录了儿童因虐待行为所受的身心创伤与他们的神经解剖学以及神经生理学差异之间存在的联系（Cicchetti & Toth，2005；DeBellis，2001；Teicher，2000）。这些差异与受虐儿童承受的压力不无关系。有确凿证据表明：儿童若受到巨大的身心压力，其神经发育会发生异常（Adam，Klimes-Dougan，& Gunnar，本书第十一章）。正因为身处压抑环境，儿童就形成了非典型的神经发展路径，这种路径对压力尤为敏感。应该说，这是他们对压抑环境的一种适应。但是，对于今后生活中的良性环境，这种途径就会使他们无法适应。

我们根据发展性创伤学对替代发展路径进行研究。发展性创伤学是一个新兴的研究领域，它由 DeBellis 首先提出，探讨了在人际暴力的情况下，发展与生物学间的相互作用、相互影响。发展性创伤学综合了发展心理学、发展精神

病理学以及创伤研究等多个学科的知识，提出关于脑和行为间联系的种种假设，这种联系会随时间影响人类功能。它的主要研究对象是受环境影响而患有复杂的发展性障碍的儿童。虐儿行为是最为普遍、影响力最大的环境因素之一（DeBellis，2001）。

本章我们将在发展性创伤学范畴内，提出一个框架，该框架有助于我们理解虐待行为对儿童发展造成的神经生物学影响。我们将这一框架命名为“发展路径模型”，它着重强调受虐儿童的行为及生理具有复杂性和适应性。此前，Fischer 等研究人员曾对虐待产生的心理及行为影响进行研究（1997），这里我们对此进行扩展，把虐待行为的生物学影响也包括在内。同时，我们还罗列出各种假说，这些假说对特定脑功能与虐待行为产生的替代发展途径间的联系进行推测。

替代发展途径与适应能力

传统观点认为，童年时期的受虐经历对精神的影响在于这种经历会导致儿童变得幼稚或使儿童的发展迟缓，具体表现为停滞或退化（Freud，1966）。但实际上，没有证据表明受虐儿童发展迟缓，或在发展过程中出现停滞、退化等情况。相反，有证据表明：受虐儿童与非受虐同龄儿童一样，也具备种种复杂能力，这些能力是他们所处的特殊环境所必需的。而且，即使受虐儿童已明显患有精神疾病，他们仍然具备这些能力（Ayoub et al.，2006；Fischer et al.，1997）。我们从这种替代角度来研究创伤，着重探讨受虐儿童看似非典型的行为学和生物学是如何复杂而又具适应性的。

发展路径研究法没有把发展轨迹视为单向的一般化的或标准的；相反，它将发展视为多维的，并且随着时间的推移发展的复杂性不断增加。发展的日益复杂性体现在各种发展性功能随时间进行融合和细分，从这个角度来看，个体间的差异主要取决于个体在何时体验了各种性质的经历，以及这些经历与其所处发展阶段间的关系。因此，受虐经历很有可能会改变儿童的生理和心理功能，这样就导致儿童走上了替代发展路径。

我们以虐待行为对依恋之情的影响为例，来具体解释替代发展路径。研究表明，如果家长经常辱骂或怠慢孩子，就会使孩子产生一种不安全的依赖感（Crittenden，1985；Egeland & Sroufe，1981；Schneider-Rosen，Braunwald，Carlson & Cicchetti，1985；Schneider-Rosen & Cicchetti，1984）。所以，受虐儿童在父母面前变得性情乖僻，行为紊乱，时而疏远父母，时而又亲近父母

（Cicchetti，1991；Crittenden，1988）。渐渐地，受虐儿童与其他人相处时也会像对待他们的父母那样，变得忽冷忽热。这种有过受虐经历的人往往显得捉摸不定、反复无常、刻板固执（Darwish，Esquivel，Houtz，& Alfonso，2001；Mueller & Silverman，1989）。但是，这种忽冷忽热的行为很有可能是对高危环境的一种适应，是受虐儿童的自我调节和自我保护。面对监护人时而关爱、时而辱骂，这种行为应该是复杂且有序的（Ayoub，Fischer，& O'Connor，2003）。而且，这种行为会随着受虐儿童防御意识的不断增强而变得更加成熟。所以，与非受虐的同龄人一样，受虐儿童也具备各种复杂能力，但他们却是精神疾病的高发人群（Briere，1992b；Putnam，1994）。总之，受虐儿童的行为既是适应性的，也是非适应性的：在高危环境中，这种行为是其生存的基础；但在其他环境中，这种行为就会危及他们的生存。

从上述例子我们可以看出，发展性路径框架主要强调两点：一是受虐儿童的特殊经历；二是这种特殊经历使他们的行为形成了复杂而又具适应性的各种技能。Fischer 和 Bidell 的观点为该框架奠定了理论基础，他们认为，不同个体在多样的环境中成长、逐渐形成各种复杂的适应性技能，因此不同个体所经历的发展路径是各不相同的。能力是在发展过程中通过个体的独立实践以及与他人的互动实践而逐渐构建起来的（Fischer & Granott，1995）；个体会掌握各种能力，比如，骑自行车、理解比喻义、交朋友或者领会表情的含义，等等。经典发展学说认为，人的能力是从低级到高级、以阶梯式发展的，但是发展路径框架认为各种能力是以网状结构、相互联系的方式发展的（Fischer，1980；Fischer & Bidell，1998）。儿童的各种能力就是以这种网状结构发展起来的。

这种网状结构考虑到各种能力间不仅仅是简单的线性关联。在儿童发展过程中的任何点位，网中的任何一条线可以是孤立的，也可以是与其他线连接在一起的。图 12－1 对这一概念作了具体说明，从中我们可以看出两名儿童的发展路径：一名儿童以标准的、整合式的方式发展；而另一名儿童的发展方式明显受离散性心理应对策略的影响，这种策略是受虐儿童的典型的适应机制。我们需要特别指出的是，虐儿行为带来的创伤会影响到发展过程中各种能力间的协调。儿童若受虐待、受怠慢，往往会将受虐事件与随之的焦虑割裂开，而不是将两者联系起来，这是他们的适应策略，只有这样他们才不至于被恐惧或者焦虑摧垮。

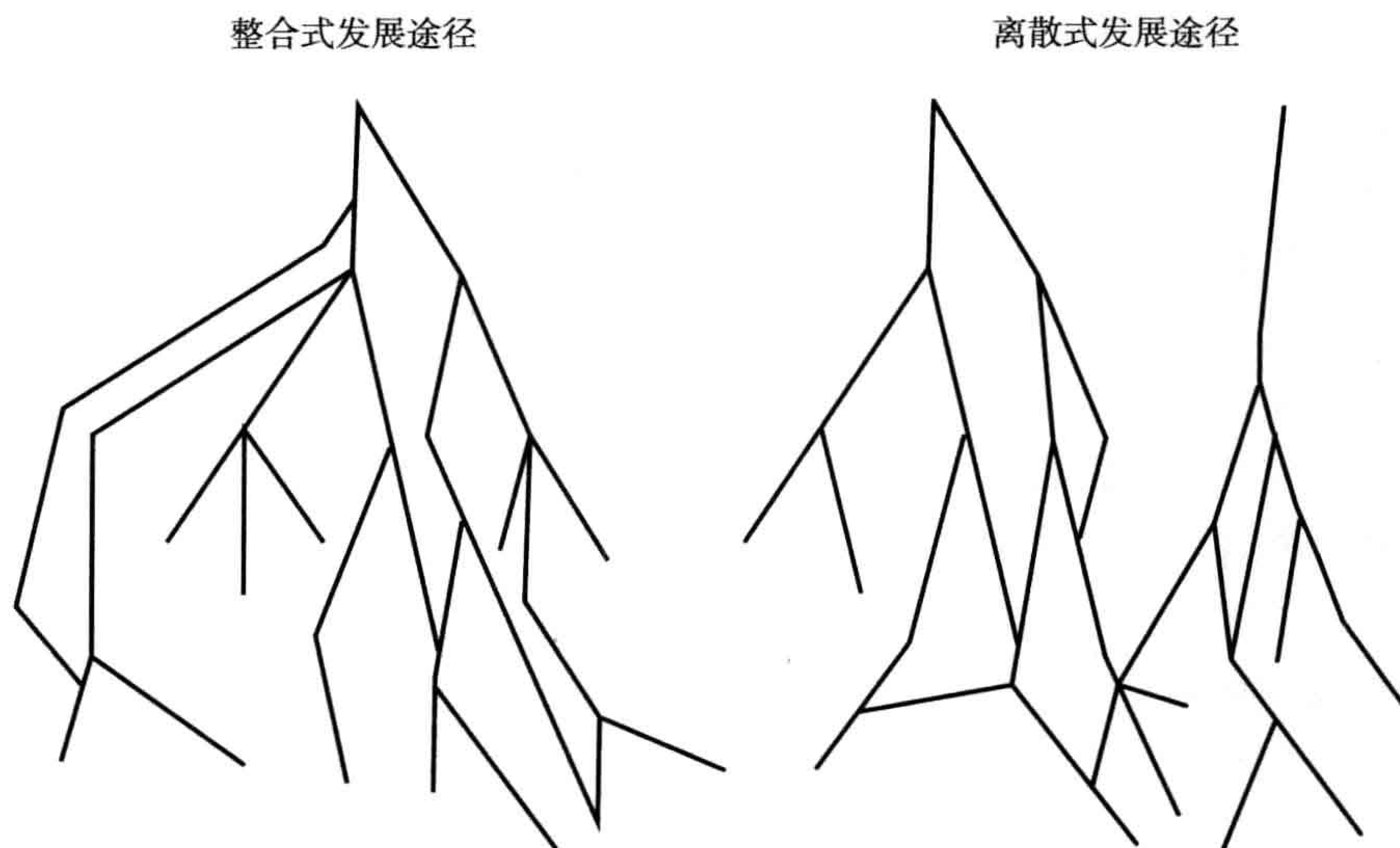


图 12－1　两种不同的发展性网状结构。

事实上，将想法及感受进行割裂，确实有助于适应，受虐儿童以这种方式抑制极度的焦虑和无助感，维持各种生理功能从而生存下去。如果虐待行为一再发生，事实上也经常如此，受虐儿童的这种应激行为就会习惯成自然，常规而普遍地使用这些不同方法去思考和感受，我们称之为创伤性替代发展路径。

关于虐儿行为的心理学及行为学文献已经逐渐承认受虐儿童的行为具有适应性和复杂性，但是关于虐儿行为的神经生物学后遗症研究的相关文献却还是没有承认这一点。该领域的研究人员认为：虐待行为造成儿童巨大的身心压力，危害极大，这种压力干扰了正常的脑发展，导致脑功能变异、受损（Bremner et al.，1997；DeBellis et al.，1999；Schiffer，Teicher，& Papanicolaou，1995）。虽然儿童早期受到压力会干扰其生物和行为层面上的发展，但是我们认为结果并不是使其脑受损而是使其脑变得异于常人，能主动地适应在严酷的社会环境中生存。下面我们将从神经生理学角度对该发展路径进行详细介绍。首先我们来回顾一下关于受虐经历对儿童神经生物学及其行为影响的相关文献资料。

受虐儿童的神经生物学

到目前为止，关于受虐儿童神经发育的前瞻性的、纵向的甚至是横向的研究少之又少。相反，目前大多数的研究在设计上存在相关性，因此我们提醒读

者，不可从此处论述的神经生物学发现得出结论性观点。随着前瞻性研究和横向研究数量的增加，这些研究发现的性质就会逐渐明朗。同时，如果我们能理解受虐儿童，尤其是理解那些行为消极和精神出现异常的受虐儿童与健康同龄人在神经生物学上为何具有差异，将会为我们理解受虐儿童的替代发展路径提供基础，也会为未来研究以及我们认识临床结果提供帮助。有证据显示虐儿行为与脑有相关性，这暗示了替代途径间存在联系，行为学研究和某些不确定的脑功能可说明这种联系。

神经影像研究将受虐儿童与非受虐儿童进行对比，结果表明这两者存在结构和功能方面的各种差异（Teicher，2003），这就为受虐儿童的一种或多种替代发展路径提供了证据。与非受虐儿童相比，受虐儿童的差异表现为：胼胝体较小，左侧新大脑皮质、海马体和杏仁核的发育衰减，边缘系统的电活动增强，小脑蚓部的活动减弱，等等。比如，Carrion 及其同事（2001）研究了 24 名儿童额叶的不对称性，这 24 名儿童都有受虐史并患有创伤后应激障碍综合征。Carrion 等人发现，受虐儿童边额叶的不对称性不明显。2003 年，Teicher 及其同事对 52 名接受精神病评估的儿童进行磁共振成像扫描，测量他们的胼胝体，其中有 28 名儿童曾被虐待或是怠慢。研究者们将这 28 名受虐儿童与 115 名健康儿童对比，结果发现，受虐儿童的胼胝体比健康儿童的小 17%。受怠慢儿童的差异尤其明显，其胼胝体 3、4、5、7 区域的体积相比要小 15%—18%。这两项研究标志着在该领域取得了新进展，说明了如果我们能结合各种新的成像技术进行研究，就能证实行为与脑活动之间的联系，从而更深入地理解替代发展路径。

为了便于神经发展学研究，我们已开始将具有高密度糖皮质激素受体和出生后发展期长的脑区标识为对早期虐待经历尤为敏感的区域。这可以解释创伤经历下的个体为何会表现出在结构和功能上的差异。

海马、记忆和行为抑制

海马对于外显记忆中的言语记忆起决定作用；压力强化外显记忆（Teicher, et al.，2003）。虐待和创伤所引发的压力对一系列与海马相关的功能产生影响，包括：语义记忆发生改变，特别是记忆缺陷（如失忆症）；记忆改变（如闯入记忆）以及专注度的改变（如精神游离），这些都是创伤后应激障碍的典型症状（Joseph，1999；Newport & Nemeroff，2000）。因此我们可以看出，海马似乎很容易受创伤事件以及巨大压力的影响（Gould & Tanapat，1999；Sapolsky，

Uno, Rebert, & Finch, 1990)。而且，海马在出生后的发展期很长，海马的糖皮质激素受体密度也很高，因此它非常容易受到皮质醇神经毒素以及巨大压力的影响（Patel et al., 2000; Sapolsky, McEwen, & Rainbow, 1983）。许多研究人员都调查了虐儿行为对海马的结构和功能产生的影响。我们发现，不同年龄的被试者，产生的研究结果也不一样。比如，创伤后应激障碍成年患者（童年期有创伤经历）的左侧海马体积缩小（Bremner et al., 1997; Stein, 1977）；边缘人格障碍妇女（童年期有受虐经历）的双侧海马体积缩小（Driessen et al., 2000）。相比之下，当实验被试者为受虐儿童及青少年时，研究人员并没有发现这些人的海马与健康控制组相比有缩小的现象（Carrion et al., 2001; DeBellis et al., 1999; Teicher et al., 2003）。

上述研究的结果互不一致，大概有三种解释。一种解释是：这有可能说明了童年的受虐经历对海马的结构性影响是随着时间的推移而逐渐显现出来的（Sapolsky, Krey, & McEwen, 1985; Teicher et al., 2003）。另一种解释是：实验被试者的海马体积天生就较小，使得这些人在童年期受虐待后更容易患创伤后应激障碍和其他精神疾病（Teicher et al., 2003）。还有一种解释是：童年期遭受虐待和巨大压力所产生的心理上和行为上的后遗症直接作用于海马体积，使成年时海马体积缩小。尤其是就那些童年时受到虐待的成年人来说，精神病的发作和高危应付行为（如青少年期的酗酒、吸毒等行为）会加速其海马体积的缩小（Dunn, Ryan, & Dunn, 1994; Ellason, Ross, Sainton, & Mayran, 1996; van der Kolk & Fisler, 1994）。当然我们还需要做更多的研究来解释童年期巨大压力与海马结构之间的关系。但是，人们对于这种关系还存在疑虑，因为若是海马受损，个体形成新记忆和提取旧记忆的能力也会受到影响。

海马功能发生改变使得受虐儿童在行为和心理上都患有后遗症，后遗症主要是情景记忆的编码和恢复出现问题，其次表现为对实施中的行为的抑制，并且这种行为是与环境不相称的（Teicher et al., 2003）。我们通过实验记录下了受虐儿童的这些行为。我们还特别设计了讲故事实验任务，故事分为积极和消极两种。利用该任务，我们研究了受虐学步儿童的表现（Ayoub et al., 2006）。实验的具体经过是：我们要求这些儿童在听到一系列的故事后，把这些故事复述出来，或表演出来，或复述兼表演。这些故事都包含互动情节，这些互动或是善意的，或是恶意的，或是善恶皆有。根据动态能力理论，实验一开始，我们讲述的故事都以善意的互动情节作为开头，比如，一个代表自己的布偶与一个代表朋友的布偶，或者是一个代表孩子的布偶与一个代表父母的布

偶间的善意的互动，复述起来非常简单，属于初始级别（Fischer，1980；Fischer，Shaver，& Carnochan，1990）。接下来，故事的难度级别不断提高，这样对被试儿童能力的要求也越来越高，形成了梯度。每讲一个故事，我们用两个分数来评判这些儿童的表现。首先，我们考察被试儿童能否准确地复述出故事。不管是什么难度级别的故事，要想通过复述任务，被试儿童必须认真地听故事并且准确地描绘出故事中的人物是好是坏，以及故事的各个组成部分。描绘的手法可以是口头表述也可以是肢体表演。根据描绘的准确性，我们给出每位儿童的能力水平分。其次，我们不再考察复述是否准确，我们只考察故事表述起来的难度。具体说来，被试儿童在描绘故事时可能出错，或者混淆了好人和坏人，或者把原本积极的故事描绘成消极的，但是这个故事本身可能非常难，描绘起来可能很不容易。因此，不管描绘是否正确，根据故事的难度和儿童在这个难度上表现出的最高能力水平，我们再给每位儿童打分。之所以打两个分数，是因为这样我们就可以将被试儿童的总体发展水平和在本实验中表现出的发展水平区分开。

为了研究受虐史是否会影响被试儿童在完成复述积极或消极故事任务时能达到的难度级别，我们进行了层次回归分析。无论是受虐儿童还是非受虐儿童，年龄稍长者都能准确地复述较高难度级别的故事，还能复述更多的复杂故事，即便有时会出现错误。对于受虐儿童而言，受虐经历确实影响了他们的表现，但这种影响仅限于该实验特定的评估设置。具体说来，以复述失败次数累计到三次为止，受虐儿童准确复述出的故事数量比非受虐儿童要少。被试儿童的年龄越长，这种数量差异就越明显。但值得我们注意的是，不管受虐与非受虐儿童能否准确地进行故事复述，他们复述的故事难度都一样。图 12 – 2 对此进行了说明。

通过该图我们可以很清楚地看出受虐儿童的替代发展路径。A 图中，我们看到年龄稍长的儿童，不管有没有受虐史，都达到了较高的能力水平，都能准确地再现故事复述任务中善意和恶意的互动情节。但是相比之下，受虐儿童与非受虐儿童还是表现出了不同的发展轨迹。特别是年幼的受虐儿童在复述故事时，如果一开始就能准确复述，他们往往能复述出更为复杂的故事。但是，随着时间的推移，相比非受虐同龄人，受虐儿童所复述的故事的复杂性和准确性的提高速度却较慢。以 5 岁开始，这种发展趋势就使受虐与非受虐儿童间的表现出现了极大差异：非受虐儿童往往能准确地复述出更为复杂的积极或消极的故事。

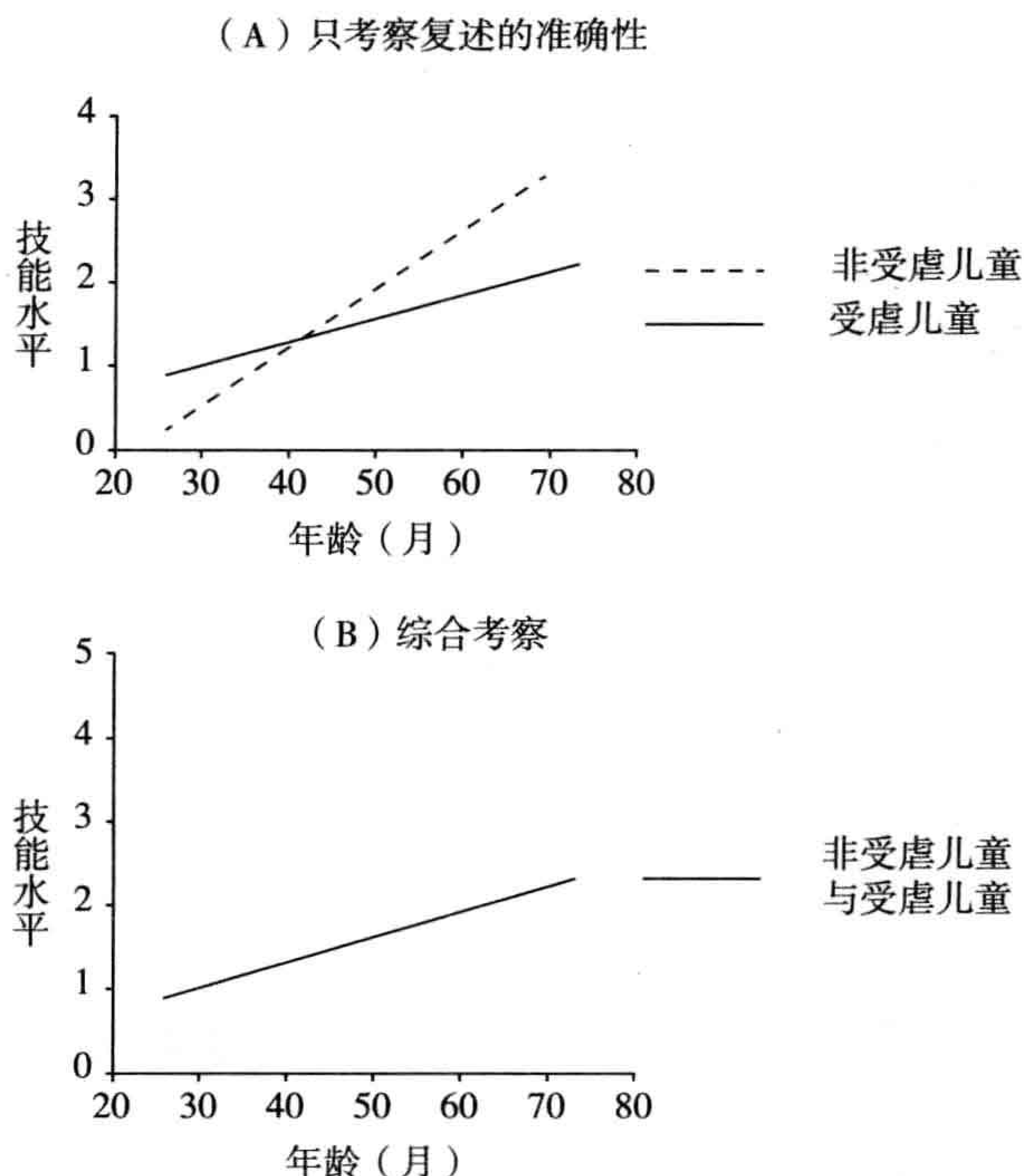


图 12－2　受虐儿童与非受虐儿童在复述故事任务中的认知表现。其中，（A）图只考察复述的准确性。（B）图则综合考察包括准确性、复杂性等在内的各种因素。

传统的观点认为受虐儿童“发展迟缓”，根据以上的研究发现，我们发现这种观点至少在一定程度上是有道理的。但是，根据受虐儿童在复述消极故事和不正确故事时的表现，我们有了更为重要的发现。通过图 12－2 中的 B 图，我们可以观察到，如果不考察复述故事时的准确性，受虐与非受虐儿童在童年早期时的表现是完全一样的，受虐儿童也能像非受虐同龄人那样复述出复杂的故事，包括其中的积极情节和消极情节，但实际上，这是有条件的。当我们更为仔细地分析实验数据时，我们发现在完成复述任务过程中，受虐儿童更易于分心，他们常常拒绝按要求完成任务，并且还会将积极的故事复述成消极的。在复述积极的故事时，他们往往“失败”，相比非受虐同龄人，他们更愿意花更多时间和精力去绘声绘色地描述消极的故事。总之，在复述过程中，他们很难抑制住内心的不良冲动。

其他研究人员也有类似的研究发现。Fischer 等人考察了受虐儿童的行为后，认为这些儿童并非“发展迟缓”。相反，他们表现出替代发展路径，这种路径与其幼年时的受虐经历相符，使得他们能有选择地关注且更善于处理消极情形和关系（1997）。Porter 认为，他们的研究也表明这种替代发展路径使受

虐儿童难以集中注意力、坚持完成诸如学校作业之类的任务（2003），如果这些任务无须受虐儿童利用其在胁迫环境中磨炼出的技能，他们就更难以完成（Pollak & Tolley-schell，2003）。这些研究结论很好地解释了年龄稍长的受虐儿童的行为。比如，Pollak 和 Sinha 让受虐学龄儿童以及非受虐的同龄儿童观看一组照片，照片中的人物表情越来越愤怒。结果发现，与非受虐儿童相比，受虐儿童识别出愤怒的速度更慢。但是，换作别的表情，两组被试者的识别速度没有差别。同样，Dodge 及其同事（Dodge，Pettit，Bates，& Valente，1995）发现，相同的情形下，受虐学龄儿童会对他人抱有敌意，而一般人则不至于产生这种念头。受虐者具有与常人相异的记忆，包括闯入记忆和对痛苦记忆的回避：前者使受虐儿童对眼前情形作出回应时分散注意力，后者使他们把日常的交流与互动搞砸。这些记忆上的差异与海马功能的改变不无关系。未来的研究应着重关注脑与行为间的关系，并且为替代发展路径提供更多的有力证据。

替代发展通路中的杏仁核、小脑蚓体、负面情感及复杂行为

研究证实，儿时受虐创伤体验也会影响受虐对象的杏仁核发育，但其对杏仁核体积的影响作用不如其对海马体的影响明显。杏仁核是环形脑皮质系统的一个组成部分，在情感调控（尤其是恐惧和警醒）上起着非常重要的作用（Pollak，Cicchetti，& Klorman，1998）。多数研究表明有儿时受虐体验的成年人与正常的同龄人相比，杏仁核的大小没有明显差异（Bremner et al.，1997；DeBellis et al.，1999；Stein，1997），但是 Driessen 及其同事（2000）却在一项实验报告中指出，那些伴有边缘性人格障碍且有儿时受虐体验的成年女性，其杏仁核双侧缩小 8%。另外还有一些研究报告指出，遭受过躯体及性虐待的成人和伴有并发精神病的儿童，其杏仁核活性水平异常地高（Ito et al.，1993；Teicher，Glod，Surrey，& Swett，1993）。

儿时受虐体验也会对小脑蚓体的功能产生影响。小脑蚓体是个狭长结构，负责连接左右小脑半球，于产后期发育成熟，对糖皮质激素比较敏感，因此易受应激源的影响（Giedd et al.，1999）。有研究认为小脑蚓体能抑制环形脑皮质系统的活性（Anderson，Teicher，Polcari，& Renshaw，2002）。小脑蚓体异常还与一系列精神疾病的发生有关，如精神分裂（Andreasen，Paradiso，& O'Leary，1998）、自闭症（Courchesne，1991）、注意缺陷多动障碍（Mostofsky，Reiss，Lockhart，& Denckla，1998）和抑郁症（Lauterbach，1996）。Anderson及其同事（2002）发现，与正常被试者相比那些有儿时受虐和怠慢体

验的成年人，其小脑蚓体的活性水平较低。Anderson 及其同事用稳态（steady state）功能性磁共振成像技术测评了 24 个年轻人小脑蚓体的静态血流量情况（这 24 个被试者中有 1/3 的人在儿童时期有多次被性虐待史）。测评结果显示，与正常被试者相比，有过被性虐待体验的被试，其横向驰豫时间较长。小脑蚓部的横向驰豫时间与边缘系统症状清单 -33（LSCL -33）对颞叶癫痫症状作出的评分密切相关。虽说这些发现给我们的研究带来一定的希望，然而，之后的一些相关实验研究并不能进一步地证实和巩固以上研究发现。因此要想真正地了解儿时受虐体验对日后小脑蚓体发展的影响，我们还需要加强这方面的研究力度。

杏仁核或小脑蚓体的功能性改变都会影响儿童的情感功能。尤其在遭受过严酷虐待行为的儿童及青少年身上，杏仁核和小脑蚓体发生的功能性改变会使他们时常产生暴力冲动、恐惧和消极情感，甚至有可能患上创伤后应缴障碍和抑郁症（Teicher et al.，2003）。Newport 和 Nemeroff（2000）认为受虐者身上常见的暴力冲动、情感抑郁和创伤后应激障碍与其杏仁核和小脑蚓体的功能紊乱存在很大关系。

我们对受虐女孩进行行为学和精神病学研究后，发现她们身上常见的异常行为和精神障碍与其杏仁核及小脑蚓体的功能变化有关。为了确认受虐体验所造成的具体异常行为，我们对那些遭受过躯体及性虐待的青春期少女展开了实验研究，研究她们对自己的评价及对周围人际关系的认识。此外，我们还仔细查看了受虐女孩的精神科诊断报告，并将其与那些患抑郁症但无受虐体验的女孩的精神诊断报告进行了对比研究（Ayoub，Hong，Wright，Fischer，& Noam，2004）。为了更好地研究受虐女孩的自我感知，我们启用了“关系中的自我”这种访谈形式（Calverley，Fischer，& Ayoub，1994）。该访谈通常要求被试的青少年和成年人对自己在各种社交关系中进行角色定位。通过该实验，我们还能全面地了解被试者的认知发展水平并对社交环境的变化对其认知发展水平的影响作用进行评估。实验中，我们使用一种半结构化模式要求每个女孩就其在各种人际关系（包括与母亲、父亲、最好的朋友、恋人）中的“自我”以及“真实的自我”进行描述。我们要求每个被试女孩分别用 5 个词来描述每段人际交往中的“自我”，并将这 5 个词分别写在 5 张黏纸上，这样我们总共得到了 25 个描述词。接着我们要求被试女孩对各种描述进行标价：正价、负价和混合价。然后让她们将写有描述词的自黏纸贴到由三个同心圆（由内而外分别代表本我、自我和超我）组成的“自我图样”上，贴在代表“本我”的同心圆上的描述词是最接近自己的，而贴在代表“超我”的同心圆上的描

述词则与自己的关联度较低。

实验中我们启用了由 Barnett、Manly 和 Cicchetti（1993）设计的“虐待分类系统”对所有受虐少女进行研究，研究项目包括虐待的具体类型、严重程度、频率、时间长短和施虐者的身份。通过查看儿童诊断性访谈列表（DISC－C）及心理专家开具的出院报告，我们就能对被试少女的精神状态作出诊断。该诊断是在 DSM－Ⅲ－R（数据采集时所用）基础上作出的。通过查看被试少女的病历，包括出入院报告、治疗小组讨论会总结报告、社工记录、心理教育报告和临床心理医生个人及小组给出的治疗记录，我们对每个被试少女的治疗背景有了大致的了解。她们的背景各不相同，主要体现在住院次数、住院期间的药物治疗次数、住院之前是否有接受门诊治疗以及是否有精神病家族史。

根据具体受虐情况，我们将被试少女分为两组：一组是遭受性虐待的少女；另外一组少女不仅遭受性虐待，还遭受了躯体虐待或怠慢。此外，我们在实验中又鉴别出两组抑郁症少女：一组没有受虐史；另外一组曾遭躯体虐待或怠慢，但无性虐史。

我们发现有受性虐体验的少女对自己作出负面评价最为频繁，并将这种负面评价视为真正的“本我”，而那些无受虐体验或是只遭受躯体虐待的少女则很少将这种负面评价视为真正的“本我”。我们通过对比研究发现，那些既有受性虐体验又有躯体受虐体验的少女对自己的评价最低，而那些只有性虐体验的少女对自己的评价稍高，详情请见图 12－3。尽管被试少女的自我认识存在较大差异，但不管是有性虐体验的少女还是其他被试者，她们在进行自我描述时都显示出了正常的认知水平（Fischer et al.，1997）。

该实验研究加深了我们对受虐替代发展通路的认识，该通路至少有以下两个特点：受虐者对自我和他人常作出负面（而非正面）的评价；解离性分裂的发展情况较为复杂（Calverley et al.，1994；Fischer & Ayoub，1994）。正如我们所假设的，这些行为与上文我们曾经提到的杏仁核和小脑蚓体的生物变化是一致的。受虐少女创伤性发展通路中的两个主要组成部分的行为特征包括消极、分离和创伤后应激障碍中常见的一些症状。而这些异常行为可能是由杏仁核的生物改变引起，因为杏仁核会强化创伤性时间对情绪的作用；也有可能是由小脑蚓体的生物改变引起，因为小脑蚓体负责调控受虐儿童及青少年的应激反应。

此外，在该实验中我们还发现那些遭受性虐（不管是单纯的受性虐还是同时伴有其他受虐体验）的少女表现出来的症状基本相似，都是一些受性虐少女所独有的行为。我们将这些自毁行为统称为自我侵犯的人际交往方式。自

我侵犯包括企图自杀、自我伤害、创伤后应激障碍和滥用药品。

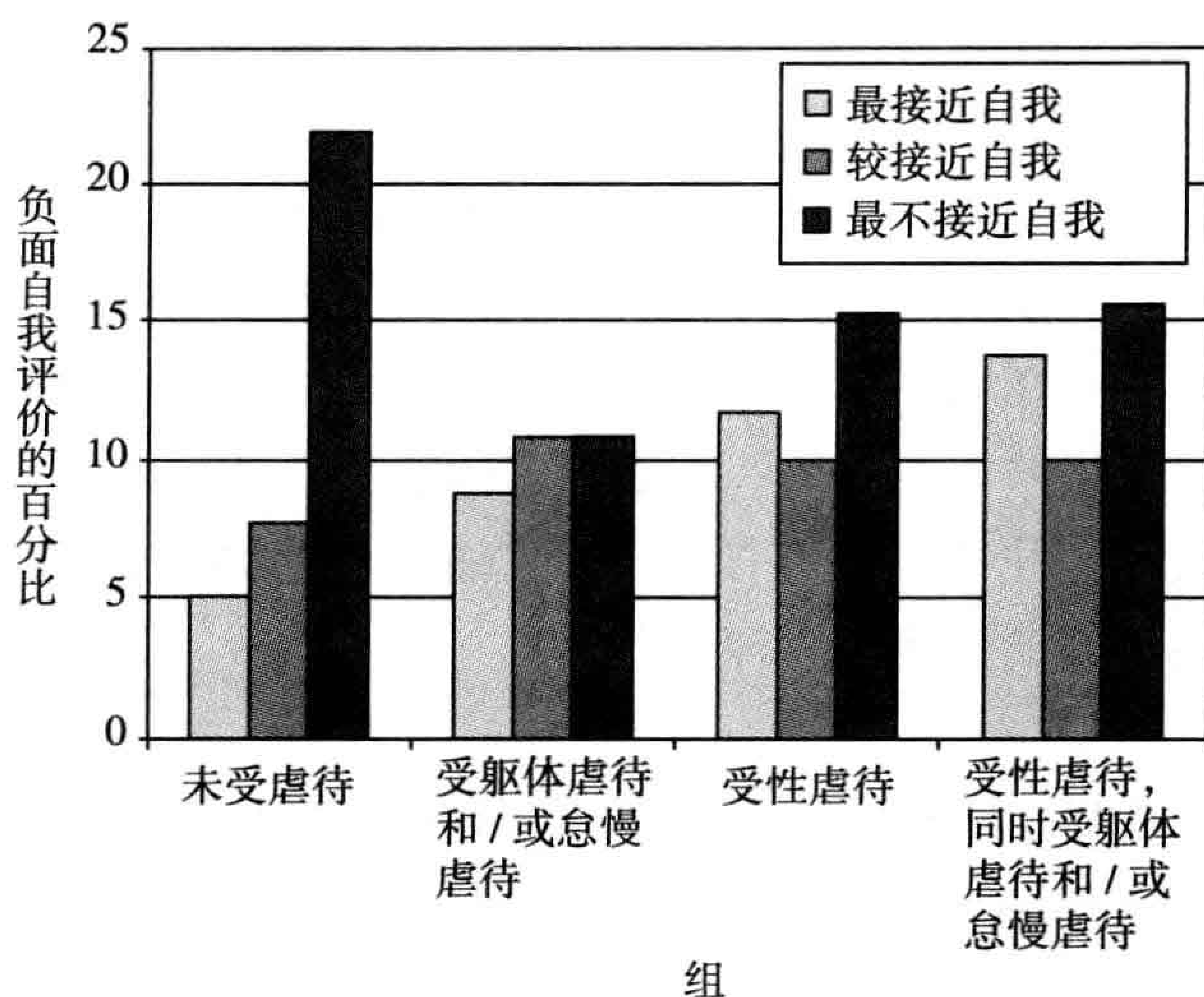


图 12-3　不同组别中，按照"自我"接近程度分类的少女们的负面自我评价的百分比。

39%的性虐少女患有边缘性人格障碍。美国精神病协会（2000）将边缘性人格障碍定义为：在人际交往、自我形象及情感上普遍存在的一种不稳定现象，患者较易冲动，在人际关系的处理上常有偏激行为，主要表现为对人际交往失败既表现出异常恐惧又常抱有期待。

总的来说，有受性虐体验的少女大都有自我侵犯行为（较少去侵犯他人），如自杀、滥用药品、自我伤害和其他一些自毁行为。受虐少女的这些自毁举动是因为她们试图摆脱创伤反应带来的痛苦焦虑，或是为了在长期麻木和回避中寻求一点"真实的感觉"。该实验结果与 Shipman、Zeman、PenzaChampion（2000）等人的研究发现相一致，都认为受性虐少女在人际交往方面更期待冲突而不是支持。

最新的创伤学和精神病理学研究揭示，频繁的受虐创伤会使人的思维能力和情感功能发生一系列变化，这包括受虐者对自己的定位出现严重障碍（Cole & Putnam，1992；Herman，1992；Terr，1991）。这种趋向-回避就是我们所说的极化情感技能（不同情感间的分离）的一个例子，在受虐者身上常表现为过度警觉或麻木无知。没有受性虐体验的女孩，尽管有时也会有抑郁表现，但一般不会对自己作出负面消极的评价，在不同场合的行为表现也较为稳定，情绪等方面较少出现剧烈波动。

这些行为和精神疾病的研究发现与神经生物学报道过的有关受性虐女性杏

仁核及小脑蚓体会出现生物改变的发现一致。受性虐女孩身上常见的诸如格斗－逃跑反应、攻击性、过度警觉、消极的世界观及一些复杂的精神疾病（如创伤后应激障碍和边缘性人格障碍）从发展通路的角度上可以理解为她们在受虐环境中产生的生理和心理上的自我保护和适应机制。这种替代发展通路的存在呈延续性：即使她们摆脱了受虐环境进入到正常环境中，这种发展通路仍将存在。这种受虐环境下产生的应对机制在正常环境中会变得具有破坏性或者比一般的应对策略差。正如那些有受性虐体验的女孩，她们长期的情感和思维模式已成为人际交往中的主要模式，我们把这种现象称为创伤性性格化障碍，边缘性人格障碍就是其中一种。

胼胝体、额叶皮质、脑功能偏侧化和受虐儿童的负性偏倚及情感分离与融合间的关系

儿时受虐体验还会影响胼胝体、额叶皮质的发育及脑功能偏侧化。胼胝体连接左右脑半球（Berrebi et al., 1988；Juraska & Kopcik, 1988；Lauder, 1983），负责左右脑半球上各皮层间的联系。一些研究发现有受虐体验的精神病患儿，其胼胝体体积较小（DeBellis et al., 1999；Teicher et al., 1997, 2000）。此外，这些研究还着重指出了性别差异：多数男孩，尤其是有被怠慢史的男孩和有受性虐体验的女孩，其胼胝体较易发生生理改变。这些研究发现值得关注，因为胼胝体变小会减少左右脑半球间的联系（Yazgan, Wexller, Kinsbourne, Peterson, & leckman, 1995）。

此外，儿时的受虐和受怠慢体验还会影响额前皮层的成熟和脑功能偏侧化。脑皮层尤其是额前皮层开始发育的时间较晚，其髓鞘的形成和发展贯穿整个青春期和成人期中前期（Fuster, 1980），对糖皮质激素比较敏感（Diorio, Viau, & Meaney, 1993）。研究表明受虐儿童尤其是那些患有创伤后压力心理障碍症的儿童，其皮质呈衰减式非对称性发育（DeBellis, Keshavan, Spencer, & Hall, 2000；Ito, Teicher, Gold, & Ackerman, 1988；Thatcher, 1992）。需要特别指出的是，与正常对照组被试相比，有受虐体验的儿童，其前额皮质，尤其是左半脑前额皮质的发育明显落后（Ito et al., 1988；Teicher et al., 1997）。另外，通过听觉诱发电位探头，我们可以很方便地测评脑半球的偏侧化现象。Schiffer 在实验中（Schiffer et al., 1995）发现，有受虐体验的成人被试者在回忆中性事件时，其左脑半球的诱发电位反应受到明显抑制，而在回忆烦扰事件时，其右脑半球的诱发电位反应受到抑制。与之相对照，那些没有受虐

创伤体验的正常对照组被试在上述实验任务中，其左右脑半球的诱发波幅趋向一致。

这些研究发现引起了我们对受虐个体的关注，因为额前皮质和额皮质不仅负责行为的规划、协调和控制，还负责其他一些执行功能的调控（DeBellis，2001；Teicher et al.，2003）。如果这些执行功能出现异常，加之创伤后可能出现的非对称性发展，那么儿童整合各种执行功能的能力可能就会受到影响。比如，受虐小孩在处理问题尤其是那些会勾起他们受虐回忆的问题时，往往会将各种执行功能割裂开来，而不是整合在一起，我们认为这是他们左右脑半球在行为上表现得不同步。这些差异可以通过在特殊环境中运用的极端问题解决模式中体现出来，但是在整体规划和问题解决技能方面却是相反的。替代发展通路为什么会有这个特征呢？部分是因为受虐个体额皮质的功能及发展发生了改变，同时他们对左右脑半球的调动也不对称。

左右脑半球具有不同的信息处理能力。就功能而言，受虐儿童胼胝体的生理改变会影响两个脑半球间信息的有效整合。比方说，人的右脑主要负责情感（尤其是负面情感）的表达和感知。受虐儿童由于胼胝体变小，其右脑的作用就更加凸显，主要表现为情感表达和感知中的负性偏倚（DeBellis，2001）。

这种负性偏倚常见于受虐儿童及青少年身上，而在大多数正常人的行为中，正性偏倚较为常见（Fischer & Ayoub，1994；Fischer et al.，1990；Greenwald et al.，2002）。借助生物学和行为学实验模型，我们研究了受虐儿童的叙述风格。首先，实验人员要求被试儿童叙述他们与同伴及看护者之间的互动交流情况，这些受虐学步儿童表现出明显的负性偏倚，大都叙述一些消极的互动交流情况，显示了他们对负面消极互动较深刻的认识。此外，他们在描述自己时，也倾向于使用一些负面语言（Ayoub & Raya，1993）。即使给他们提供了进行正面互动交流的环境或者只是要求他们利用这些正面的情境编造一个正面的故事，这些被试儿童仍会自发地作出负面消极的举动。我们在实验室中对2.5岁的Donald进行研究，我们给他两个玩具娃娃，告诉他其中一个娃娃代表他自己，而另外一个娃娃代表他的好朋友。然后让他为这两个娃娃设计一个正面的交流情境，以下便是他设计的情境："喂，你想和我打架吗？我会把你打倒的。于是两个娃娃扭打在一起。你敢打我？我要揍你。你有种就来踢我屁股啊，来啊，你来啊！"当实验人员提醒他要设计一个正面的交流情境并且给他提示一些相关的信息之后，他才重新试图编了个听来的正面故事。以下便是他接受提示后的设计："我们一起玩玩具面团吧？好不好？和我一起玩吧，别不理我啊！"我们来回顾一下这个实验，刚开始Donald无法设计

出一个正面的交流情境，而是描述了一个比较负面的互动情境。接着在实验人员的帮助下，他勉强设计出了一个正面的交流情境，但情境最后又是以一个“遗弃”的情节（别不理我啊！）结尾。上述实验研究表明，有受虐创伤体验的小孩在很小的年纪（如 Donald）就倾向于预期进攻（而非友善）和抛弃（而非关爱）。

我们在实验室中通过对受虐学步儿童的研究，发现他们的人际交往主要存在以下三种范式：（1）正面的人际交往模式化并且相对平淡；（2）正面的人际交往重塑或转换成负面的人际交往（如 Donald）；（3）负面的人际交往进一步严重，常有进攻性及暴力行为出现（Ayoub & Raya，1993）。

在一个通路模型中我们发现那些经常遭受虐待的小孩往往倾向于讲述负面故事，对中性及正面情况进行负面消极的描述，担心失去关爱，在互动交流中要占据强势地位，这是他们在反复的虐待经历中形成的一种适应和警觉的方法（Crittenden，1985；Fischer et al.，1997；Westen，1994）。

Shields、Ryan 和 Cicchetti（1991）研究发现，学龄前儿童的这种负性表征会影响其与同伴之间的关系，Mache、Cicchetti 和 Toth（2001）研究发现与正常未受虐待的儿童相比，受虐儿童常有分裂式行为表现。我们的研究发现也再次证实了他们的结论。这些研究成果有助于我们更好地从行为学角度和生理学角度去认识受虐儿童非典型发展通路中一个非常显著的特点——过度警觉。身处危险环境，只有高度警觉才能有效地保护自己。受虐创伤体验使受虐儿童比较容易去预期危险，这种不同的世界观，如果用在日常生活中，会使儿童对整个世界产生一种迥然不同的观点。

正常未受虐待的学步儿童在日常生活中往往表现出正性偏倚，不管在什么情况下，他们都趋向于对自己进行正面描述（把自己描述成好的、善的），而对他人则进行负面描述（把他人描述成坏的、卑鄙的）（Ayoub & Fischer，1994；Fischer，Shaver，& Carnochan，1990）。这一点和受虐儿童有明显不同。受虐儿童的消极观点及过度警觉可能是由于其脑中负责协调左右脑半球的关键部位（如胼胝体）发生了改变而造成的。成人对左右脑半球的使用是不一样的，主要取决于事件的危险性质和受虐者的负性偏倚（Schiffer et al.，1995）。如果儿童的脑也有此特征，那么受虐儿童左脑半球使用频率的增加就说明受虐儿童伴有负性偏倚。当然，这仅仅只是假设，需要进一步的研究证实，但是该假设有助于我们更好地理解替代发展通路中脑与行为间的关系。

结论：儿童受虐体验及其替代发展通路的形成：脑与行为间的关系

基于受虐儿童的神经生理研究的观点认为，受虐体验是一种毒性物质，会干扰正常的发展通路，从而使大脑发生生理性改变甚至受损。也就是说，儿童受虐待这种极端的社会环境会改变正常、普遍的脑发展路径。我们认为发展通路的形成和发展并非与环境无关，也不是依照一般、单向的方式（Fischer & Bidell，1998）。为了更准确地认识和描述受虐儿童的发展通路，我们必须明白以下这个事实：人类的发展通路存在变异，而环境在变异的形成中起着非常重要的作用。变异并不是差错，而是发展通路中的重要而不可或缺的组成部分，因此也值得研究。这种观点是发展通路研究的一个前提。

从通路这个角度来看，受虐儿童的神经发展异于正常儿童。受虐儿童的脑发生的生理性改变是为了适应受虐环境，因此我们不能说受虐体验损坏了脑。当儿童身处应激充斥的环境时，他（或她）就会形成一条替代发展通路，其行为和脑会发生改变，以适应高强度的激素刺激和其他各种应激源，这样儿童在很小的时候其脑和行为就形成了一条应激敏感性发展通路（Seckl，1998；Seckl，Cleasby，& Nyirenda，2000；Welberg & Seckl，2001）。该通路使受虐儿童有极其敏锐的格斗－逃跑反应系统，因此当身处不利环境时，受虐小孩就可以有效地保护自己。该通路有优点也有缺点。优点是它使受虐儿童能很好地适应受虐环境；缺点是它增加了受虐儿童罹患身体及精神疾病的风险，此外，当受虐儿童身处友善环境中时，该通路会变得具有破坏性和不适应性。

因此，对发展通路的研究意义重大。它改变了心理医生对患儿和患儿家人的治疗方法。此外，它使科学研究者能从不同的理论视角去研究儿童发展通路发生改变的过程。它还会影响研究问题、实验方法的设计，甚至最终的研究结果。通路研究促使研究者和心理医生去认识通路发展中的多重领域和相互作用性，从而去探索通路发展中出现的各种变异以及受虐儿童的适应方式。现在越来越多的证据显示，受虐儿童经过一段时间的精心治疗后，其原先一些不正常的生物及行为模式很快就转为正常（Bruce，Kroupina，Parker，& Gunnar，2000；Gunnar & Cheatham，2003）。如果无视发展通路中的变异现象或是将受虐儿童仅仅视为障碍病患，那么我们在认识儿童不断变化的生物性、行为及心理模式过程中，会忽略了可塑性和变化所起的作用。

除了一些可预知的、相对稳定的非正常行为模式，受虐儿童还会表现出一

些与该模式有关的生物行为变异（Gunnar & Donzella，2002）。这种变异使受虐儿童面对环境的变化能产生新的适应。

关于受虐儿童神经发展通路的研究才刚刚起步，一些实验发现还有待进一步的研究证实，但是这些研究成果表明，早期的受虐创伤体验可能会影响儿童的神经生物学发展。从生物学角度研究受虐儿童不仅扩大了我们的知识面，还有助于我们更好地治疗和预防其精神创伤。目前的研究认为，受虐体验会影响儿童的发展通路，并且提出了以下三个有关生物和行为间联系的假说。

（1）海马体的生物性改变会影响记忆和行为抑制，这种影响作用随时间逐渐发展。

（2）行为中的负性偏倚、负面的自我评价及消极的人际交往可能与杏仁核和小脑蚓体的生物性改变相关。

（3）受虐儿童对正负面情感的融合及严重的负性偏倚可能与脑中负责协调各项功能的区域（如胼胝体、额叶皮质等）发生了生物性改变相关。

受虐儿童的脑和行为之间的关系非常复杂，以上三个假说也仅仅是简单地探讨了脑与行为之间的关系。但是这三个假说都证实了另外一个假说，即替代发展通路假说。受虐儿童的发展通路是在脑、行为和环境这三个因素的共同作用下产生和发展起来的。

要想更好地认识、研究和治疗受虐儿童，我们就要了解他们特殊的发展通路，不能简单地将其理解为受虐体验导致的发展迟缓或异常。要想更好地认识受虐儿童的行为及生理特征，我们就必须意识到以下这个事实：受虐儿童的替代发展通路是为了适应受虐环境才产生和发展起来的。该发展通路有优点也有缺点，其优缺点要视具体环境而定（在受虐环境中体现其优点；在正常环境中暴露其缺点）。只有认识到该发展通路复杂的优缺点，才算是真正认识了受虐儿童（Fischer et al.，1997）。

致谢

感谢 Kurt Fisher，Erin O'Connor，Pamela Raya，Elizabeth Nelson，Kyung-wha Hong，Travis Wright 和 Gil Noam 对本章撰写提供的帮助。本章所描述的研究受到了 Roche Relif 基金、Milton 基金、美国健康研究机构以及哈佛教育研究生院的支持。

参考文献

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: Author.

Anderson, C., Teicher, M., Polcari, A., & Renshaw, P. (2002). Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: Potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27 (1-2), 231-244.

Andreasen, N., Paradiso, S., & O'Leary, D. (1998). Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24 (2), 203-218.

Ayoub, C., & Fischer, K. (2006). Intersections among domains of development. In K. McCartney & D. Phillips (Eds.), *The Blackwell handbook of early child development* (pp. 62-82). Oxford, UK: Blackwell.

Ayoub, C., Fischer, K., & O'Connor, E. (2003). Analyzing development of working models for disrupted attachments: The case of family violence. *Attachment and Human Development*, 5 (2), 97-120.

Ayoub, C., Hong, K., Wright, T., Fischer, K., & Noam, G. (2004, April). *Developmental impact of sexual abuse on adolescent girls: Negative self and self-destructive aggression.* Paper presented at the annual conference of the Society for Research in Adolescence, Baltimore, MD.

Ayoub, C., O'Connor, E., Rappolt-Schlichtmann, G., Fischer, K., Rogosh, F., Toth, S., et al. (2006). Cognitive and emotional differences in young maltreated children: Application of dynamic skill theory. *Development and Psychopathology*, 18 (3), 679-706.

Ayoub, C., & Raya, P. (1993, April). *Social interactions in young maltreated toddlers: The development of self in relationships.* Paper presented at the meetings of the Society for Research in Child Development, New Orleans.

Barnett, D., Manly, J. T., & Cicchetti, D. (1993). Defining child maltreatment: The interface between policy and research. In D. Cicchetti & S. L. Toth (Eds.), *Child abuse, child development, and social policy* (pp. 7-74). Norwood, NJ: Ablex.

Berrebi, A., Fitch, R., Ralphe, D., Denenberg, J., Friedrich, V., & Denenberg, V. (1988). Corpus callosum: Region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Research*, 438 (1-2), 216-224.

Bremner, J., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R., Mazure, C., et al. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume: Posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41 (1), 23-32.

Briere, J. (1992a). *Child abuse trauma: theory and treatment of the lasting effcets.* Newbury Park, CA: Sage.

Briere, J. (1992b). Methodological issues in the study of sexual abuse effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 196-203.

Bruce, J., Kroupina, M., Parker, S., & Gunnar, M. R. (2000, July). *The relationships between cortisol, growth retardation, and developmental delay in postinstitutionalized children.* Paper presented at the International Conferece on Infant Studies, Brighton, UK.

Calverley, R. (1995). *Self in relationship in depressed adolescent girls: Developmental effects of childhood sexual trauma.* Unpublished doctoral dissertation, Harvard Graduate School of Education, Cambridge, MA.

Calverley, R., Fischer, K., & Ayoub, C. (1994). Complex splitting of self-representations in sexually abused adolescent girls. *Development and Psychopathology*, 6, 195-213.

Carrion, V., Weems, C., Eliez, S., Patwardhan, A., Brown, W., Ray, R., et al. (2001). Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50 (12), 943-951.

Cicchetti, D. (1991). Fractures in the crystal: Developmental psychopathology and the emergence of self. *Developmental Review*, 11, 271-287.

Cicchetti, D., & Toth, S. (2005). Child maltreatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 409-438.

Courchesne, E. (1991). Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics*, 87 (5), 781-790.

Crittenden, P. (1985). Maltreated infants: Vulnerability and resilience. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 26, 85-96.

Crittenden, P. M. (1988). Relationships at risk. In J. Belsky & T. Nex-

worski (Eds.), *Clinical implications of attachment theory* (pp. 136 - 174). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Cole, M., & Putnam, F. (1992). Effect of incest on self and social functioning: A developmental psychopathology perspective. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 174 - 184.

Darwish, D., Esquivel, G., Houtz, J., & Alfonso, V. (2001). Play and social skills in maltreated and nonmaltreated preschoolers during peer interactions. *Child Abuse and Neglect*, 25, 13 - 31.

DeBellis, M. (2001). Developmental traumatology: The psychobiological development of maltreated children and its implications for research, treatment, and policy. *Development and Psychopathology*, 13, 539 - 564.

DeBellis, M., Keshavan, M., Clark, D., Casey, B., Giedd, J., Boring, M., et al. (1999). Developmental traumatology. Part Ⅱ: Brain development. *Biological Psychiatry*, 45 (10), 1271 - 1284.

DeBellis, M., Keshavan, M., Spencer, S., & Hall, J. (2000). N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 157 (7), 1175 - 1177.

Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Neuroscience*, 13 (9), 3839 - 3847.

Dodge, K. A., Pettit, G. S., Bates, J., & Valente, E. (1995). Social information processing patterns partially mediate the effcet of early physical abuse on later conduct problems, *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 632 - 643.

Driesen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., et al. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57 (12), 1115 - 1122.

Dunn, G., Ryan, J., & Dunn, C. (1994). Trauma symptoms in substance abusers with and without histories of childhood abuse. *Journal of Psychoactive Drugs*, 26 (4), 357 - 360.

Egeland, B., & Sroufe, L. (1981). Attachment and early maltreatment. *Child Development*, 52, 44 - 52.

Eigsti, I., & Cicchetti, D. (2004). The impact of child maltreatment on

expressive syntax at 60 months. *Developmental Science*, 7, 88 – 102.

Ellason, J., Ross, C., Sainton, K., & Mayran, L. (1996). Axis Ⅰ and Ⅱ comorbidity and childhood trauma history in chemical dependency. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 60 (1), 39 – 51.

Felitti, V., Anda, R., Nordenberg, D., Williamson, D., Spitz, A., Edwards, V., et al. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *American Journal of Preventive Medicine*, 14, 245 – 258.

Fischer, K. (1980). A theory of cognitive development: The control and construction of hierarchies of skills. *Psychological Review*, 87, 477 – 531.

Fischer, K., & Ayoub, C. (1994). Affective splitting and dissociation in normal and maltreated children: Developmental pathways for self in relationships. In D. Cicchetti & S. L. Toth (Eds.), *Rochester Symposium on Development and Psychopathology: Vol. 5. Disorders and dysfunctions of the self* (pp. 149 – 222). Rochester, NY: University of Rochester Press.

Fischer, K., Ayoub, C., Singh, I., Noam, G., Maraganore, A., & Raya, P. (1997). Psychopathology as adaptive development along distinctive pathways. *Development and Psychopathology*, 9 (4), 729 – 748.

Fischer, K., & Bidell, T. R. (1998). Dynamic development of psychological structures in action and thought. In R. M. Lerner (Ed.), *Theoretical models of human development* (pp. 467 – 561). New York: Wiley.

Fischer, K., & Granott, N. (1995). Beyond one dimensional change: Parallel, concurrent, socially distributed processes in learning and development. *Human Development* , 38, 302 – 314.

Fischer, K., Shaver, P., & Carnochan, P. G. (1990). How emotions develop and how they organize development. *Cognition and Emotion*, 4, 81 – 127.

Freud, A. (1966). *The ego and the mechanisms of defense.* New York: International Universities Press. (Original work published 1936)

Fuster, J. (1980). *The prefrontal cortex: Anatomy, physiolopy, and neuropsychology of the frontal lobe.* New York: Raven Press.

Giedd, J., Blumenthal, J., Jeffries, N., Rajapakse, J., Vaituzis, A., Liu, H., et al. (1999). Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Progress in Neuro-Psychopharma-*

cology and Biological Psychiatry, 23 (4), 571 – 588.

Gould, E., & Tanapat, P. (1999). Stress and hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, 46 (11), 1472 – 1479.

Greenwald, A. G., Banaji, M. R., Rudman, L., Farnham, S., Nosek, B. A., & Mellott, D. (2002). A unified theory of implicit attitudes, stereotypes, self-esteem, and self-concept. *Psychological Review*, 109, 3 – 25.

Gunnar, M., & Donzella, B. (2002). Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology*, 27 (1 – 2), 199 – 220.

Gunnar, M. R., & Cheatham, C. L. (2003). Brain and behavior interface: Stress and the developing brain. *Infant Mental Health Journal*, 24, 195 – 211.

Herman, J. (1992). *Trauma and recovery.* New York: Basic Books.

Ito, Y., Teicher, M., Glod, C., & Ackerman, E. (1998). Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: A quantitative EEG study. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 10, 298 – 307.

Ito, Y., Teicher, M., Glod, C., Harper, D., Magnus, E., & Gelbard, H. (1993). Increased prevalence of electrophysiological abnormalities in children with psychological, physical, and sexual abuse. *Journal of Neuropsychiatric Clinical Neuroscience*, 5, 401 – 408.

Joseph, R. (1999). The neurobiology of traumatic "dissociative" amnesia: Commentary and literature review. *Child Abuse and Neglect*, 23 (8), 715 – 727.

Juraska, J., & Kopcik, J. (1988). Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. *Brain Research*, 450 (1 – 2), 1 – 8.

Lauder, J. (1983). Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology*, 8 (2), 121 – 155.

Lauterbach, E. (1996). Bipolar disorders, dystonia, and compulsion after dysfunction of the cerebellum, dentatorubrothalamic tract, and substantia nigra. *Biological Psychiatry*, 40 (8), 726 – 730.

Macfie, J., Cicchetti, D., & Toth, S. (2001). The development of dissociation in maltreated preschool-aged children. *Development and Psychopathology*, 13, 233 – 234.

Mostofsky, S., Reiss, A., Lockhart, P., & Denckla, M. (1998). Eval-

uation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 13 (9), 434 –439.

Mueller, E., & Silverman, N. (1989). Peer relations in maltreated children. In D. Cicchetti & V. Carlson (Eds.), *Child maltreatment: Theory and research on the causes and consequences of child abuse and neglect* (pp. 529 – 578). New York: Cambridge University Press.

Newport, D. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 10 (2), 211 –218.

Patel, P., Lopez, J., Lyons, D., Burke, S., Wallace, M., & Schatzberg, A. (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *Journal of Psychiatric Research*, 34 (6), 383 – 392.

Pollak, S., Cicchetti, D., & Klorman, R. (1998). Stress, memory, and emotion: Development considerations from the study of child maltreatment. *Development and Psychopathology*, 10, 811 –828.

Pollak, S., & Sinha, P. (2002). Effects of early experience on children's recognition of facial displays of emotion. *Developmental Psychology*, 38, 784 –791.

Pollak, S., & Tolley-Schell, S. (2003). Selective attention to facial emotion in physically abused children. *Journal of Abnormal Psychology*, 112 (3), 323 –338.

Porter, C. (2003). *Neurobehavioral sequelae of child sexual abuse.* Unpublished doctoral dissertation, Brigham Young University, Salt Lake City, UT.

Putnam, F. W. (1994). Dissociation and disturbances of self. In D. Cicchetti & S. L. Toth (Eds.), *Rochester Symposium on Development and Psychopathology: Vol. 5. Disorders and dysfunctions of the self* (pp. 251 –266). Rochester, NY: University of Rochester Press.

Sapolsky, R., Krey, L., & McEwen, B. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. *Journal of Neuroscience*, 5 (5), 1222 –1227.

Sapolsky, R., McEwen, B., & Rainbow, T. (1983). Quantitative autoradiography of [3H] corticosterone receptors in rat brain. *Brain Research*, 271, 331 –334.

Sapolsky, R., Uno, H., Rebert, C., & Finch C. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *Journal of Neuroscience*, 10, 2897 – 2902.

Schiffer, F., Teicher, M., & Papanicolaou, A. (1995). Evoked potential evidence for right brain activity during the recall of traumatic memories. *Journal of Neuropsychiatric and Clinical Neuroscience*, 7, 169 – 175.

Schneider-Rosen, K., Braunwald, K., Carlson, V., & Cicchetti, D. (1985). Current perspectives in attachment theory: Illustration from the study of maltreated infants. In I. Bretherington & E. Waters (Eds.), *Monographs of the Society for Research in Child Development: Growing points of attachment theory and research* (Serial No. 209, pp. 194 – 210).

Schneider-Rosen, K., & Cicchetti, D. (1984). The relationship between affect and cognition in maltreated infants: Quality of attachment and the development of visual self-recognition. *Child Development*, 55, 648 – 658.

Seckl, J. (1998) Physiologic programming of the fetus. *Clinical Perionatal*, 25 (4), 939 – 962.

Seckl, J. Cleasby, M., & Nyirenda, M. (2000). Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney International*, 57 (4), 1412 – 1417.

Shields, A., Ryan, R. M., & Cicchetti, D. (1991). Narrative representations of caregivers and emotional dysregulation as predictors of maltreated children's rejection by peers. *Developmental Psychology*, 37, 321 – 337.

Shipman, K., Zeman, J., Penza, S., & Champion, K. (2000). Emotion management skills in sexually maltreated and nonmaltreated girls: A developmental psychopathology perspective. *Development and Psychopathology*, 12, 47 – 62.

Stein, M. (1997). Hippocampal volume in women victimized by chidhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, 27 (4), 951 – 959.

Teicher, M. (2000). Wounds that time won't heal: The neurobiology of child abuse. *Cerebrum*, 2 (4), 50 – 67.

Terr, L. (1991). Childhood traumas: An outline and overview . *American Journal of Psychiatry*, 148 (1) 10 – 19.

Teicher, M., Andersen, S., Dumont, N., Ito, Y., Glod, C., Vaituzis, C., et al. (2000). Childhood neglect attenuates development of the cor-

pus callosum. *Social Neuroscience Abstracts*, 26, 549.

Teicher, M., Andersen, S., Polcari, P., Anderson, C., Navalta, C., & Kim, D. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 33 –44.

Teicher, M., Glod. C., Surrey, J., & Swett, C. (1993). Early childhood abuse and limbic system ratings in adult psychiatric outpatients. *Journal of Neuropsychiatric Clinical Neuroscience*, 5 (3), 301 –306.

Teicher, M., Ito, Y., Glod, C., Andersen, S., Dumont, N., & Ackerman, E. (1997). Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821, 160 –175.

Thatcher, R. (1992). Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain and Cognition*, 20, 24 –50.

U. S. Department of Health and Human Services. (2005). *Child maltreatment* 2003. Washington, DC: U. S. Government Printing Office.

van der Kolk, B., & Fisler, R. (1994). Childhood abuse and neglect and loss of self-regulation. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 58 (2), 145 –168.

Walker, E., Unutzer, J., Rutter, M., Gelfand, A., Saunders, K., VonKorff, M., et al. (1999). Costs of health care use by women HMO members with a history of childhood abuse and neglect. *Archives of General Psychiatry*, 56, 609 –613.

Welberg, L., & Seckl, J. (2001). Prenatal stress, glucocorticoids, and the programming of the brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 13 (2) 113 –128.

Westen, D. (1994). The impact of sexual abuse on self structure. In D. Cicchetti & S. L. Toth (Eds.), *Disorders and dysfunctions of the self* (Vol. 5, pp. 223 –250). Rochester, NY: University of Rochester Press.

第十三章

边缘皮质通路与精神病理学：皮质边缘系统的发育

Francine M. Benes

有些脑区在情绪体验（affective experience）与高级认知功能（higher cognitive function）的整合过程中起一定的作用。Papez（1937）首先对此现象进行关注，即边缘结构（limbic structures）与新皮质（neocortex）间的联系负责将情绪与认知进行整合；他特别指出，海马及其与边缘结构的广泛联系和扣带回皮质与其他相关的皮质区域间的联系共同构成一个中央联结环。如今我们知道这个所谓的 Papez 环不过是广泛的脑网络的一个组分，这些网络负责将物种起源发生较早和较晚的脑区进行整合。在该脑网络中起作用的皮质区不仅包括海马结构和扣带回皮质，还包括内嗅皮质、额前区、额叶视区 8 以及顶下小叶（Benes，1993a）。综合来说，这些皮质区域分别负责情感、注意力、动机、逻辑推理等复杂行为反应。尽管额叶视区 8 及顶下小叶与皮质下边缘结构没有直接联系，但它们对于涉及边缘活动的复杂行为也是非常重要的，因为在系统发育过程中这两者的作用虽是间接的，但却必不可少。

想要搞清楚情绪反应与思维过程是如何整合到一起的，我们必须了解该整合过程所涉及的各个脑区的解剖结构。我们对正常成人的脑区的研究已经加深了我们对边缘系统与新皮质间相互作用的理解，但是这种相互作用是如何实现的，我们仍不清楚。因此，研究这种复杂的相互作用是如何随着脑的系统发育和个体发育而形成的，是一项很有意义的工作。这种发展性的研究方法不仅有助于我们了解脑是怎样具备其特殊功能的，还有助于我们理解在个体发育不正

常的情况下，这些功能是如何受到干扰的。

Yakovlev 和 Lecours（1967）强调人脑的成熟是一个循序渐进的过程。其中，系统发生较早的脑区（如脊髓）要比系统发生较晚的脑区（如新皮质）成熟得早。虽然脑的进化与其早期发育有相似之处，但是这两者又存在明显的差异。本章我们将探讨系统进化与个体发育成熟间的相似性，这为我们研究人类情感行为与认知行为的根源提供了一个良好契机。在下文中，我们首先将哺乳类之前的物种（如爬行动物）的海马结构和新皮质与哺乳类尤其是啮齿类、灵长类及人类的相应结构进行比较。当然，本章的重点是概述这些结构的个体发育以及哺乳动物的脑中的皮质神经递质。

原皮质与异皮质的结构

边缘皮质系统进化最关键的一步发生在动物从爬行类向哺乳类的过渡阶段。爬行动物的前脑是由一层薄的皮质覆盖物包裹的前背侧室嵴构成的，而前背侧室嵴又套进侧脑室内（见图 13 - 1）。这层皮质覆盖物的结构虽然简单，但已经具备若干不同的分区，包括内侧、背中部、背侧及外侧等几个区域（Sarnat 和 Netsky，1974）。从皮质区与皮质下结构（如下丘脑、中隔带）以及其他皮质区域的连接形式，我们可以推断出爬行动物皮质区与哺乳动物的皮质区具有同源性（Ulinski，1990；Ulinski & Peterson，1981）。

背中部复合体与皮质下边缘结构的连接（如下丘脑和中隔带）及其内部广泛的皮质间连接，使得研究人员认为它就是一个“边缘皮质”（Ulinski，1990）。另外，根据爬行动物内侧 - 背内侧皮质的细胞分析及其独特的三层结构，Ulinski 认为该皮质是海马结构的早期同系组织，因为哺乳动物的海马或原皮质中的齿状核和 CA 亚区也有同样的三层结构（Ulinski，1990；见图 13 - 1）。

有趣的是，爬行动物内侧皮质的神经元通常含锌（Lopez-Garcia，Martinez-Guijarry，Berbel & Garcia-Verdugo，1988；Perez-Clausell，1988），而哺乳动物的海马结构中锌的含量也很丰富（Haug，1965；Rosene & van Hoesen，1987）。因此，哺乳动物的颞内侧结构有广泛的边缘和皮质间联系，这些联系在系统发生初期出现时尚处于幼稚阶段，但却为日后更复杂的边缘皮质系统的形成奠定了基础。相比之下，爬行动物的背侧皮层可能是哺乳动物运动、感觉及新皮层的前体（Bishop，1959；Herrick，1933；Orrego，1961）。

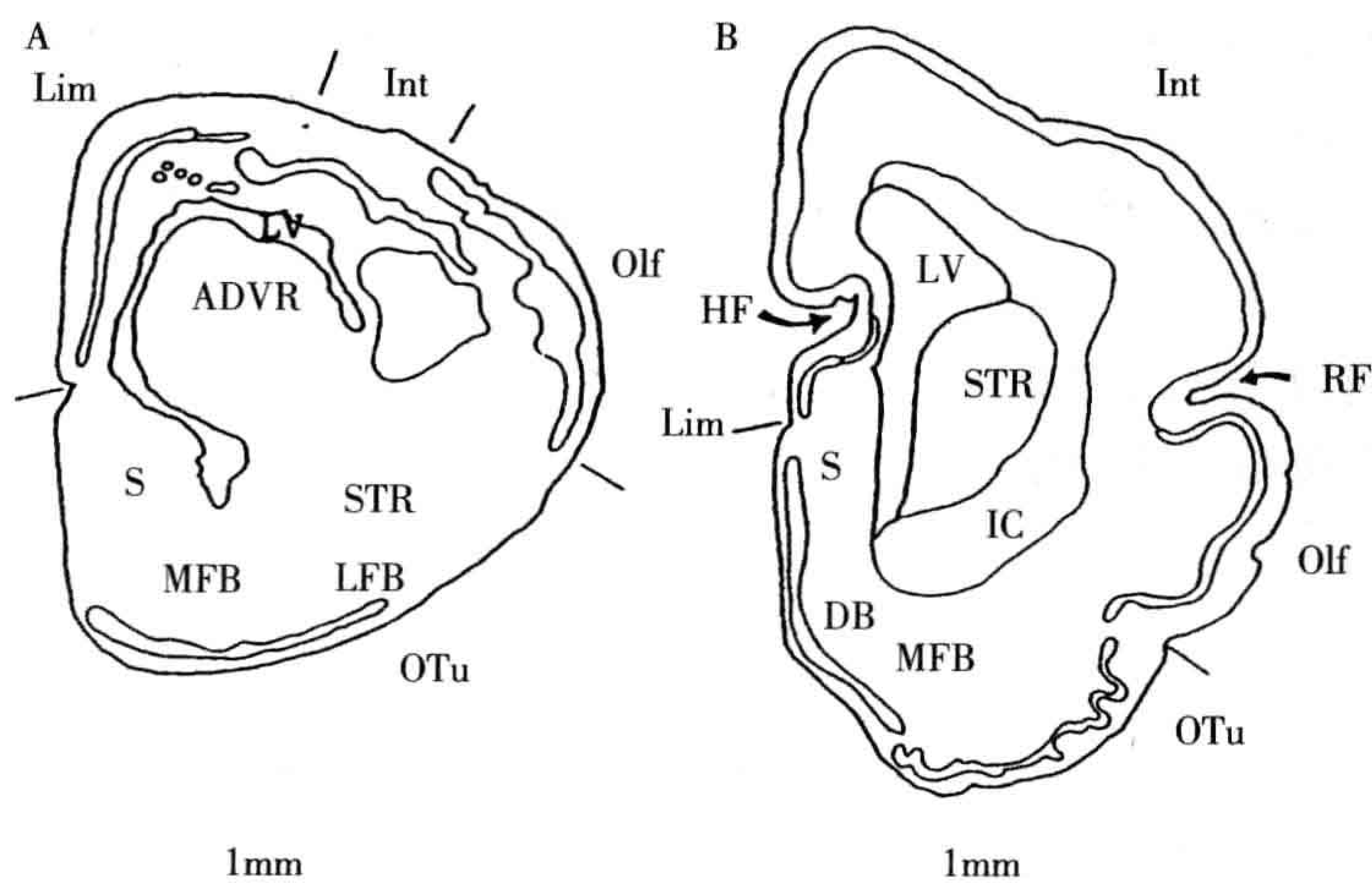


图 13－1　爬行动物（A 为蜥蜴）：哺乳动物（B 为负鼠）端脑横断面的比较。蜥蜴（A 脑有一个由边缘系统（Lim：内侧和背内侧）、中层（Int：背侧）和嗅皮层区（Olf：外侧区）构成的侧脑室。在腹侧区，隔区（S）位于边缘区（Lim）下方内侧及前脑内侧束（MFB）、前脑背侧束（LFB）、嗅结节（Out）的背侧。负鼠（B）的端脑有一个与蜥蜴极相似的侧脑室（LV）。皮层区还包括三个主要分区：内侧的边缘皮层（Lim）和海马结构（HF）；背侧的中间皮质区（IC）；外侧的位于嗅裂隙腹内侧的嗅皮质区。而蜥蜴的端脑未发现嗅裂隙。负鼠的中隔区（S）位于边缘区（Lim）的腹侧，并在它的腹内侧存在前脑内侧束。哺乳动物端脑的纹状体构成脑室的外侧壁。蜥蜴（A）纹状体位于前背侧室嵴的腹外侧，而在哺乳动物中未发现 ADVR。早期哺乳动物（如有袋类动物和单孔类动物）端脑的横断面总体上与蜥蜴的相似，它们都没有胼胝体，而胼胝体只有在高级胎生的哺乳动物才会出现。本图的使用得到 Springer Science and Business Media 出版社的授权，见：Ulinski，P. S（1990）。

边缘叶及皮质的扩展

在动物从爬行类向哺乳类进化过程中，出现了一个过渡形态，称之为兽孔目爬行动物，它具备了哺乳动物的某些特征（Broom，1932）。根据对兽孔目爬行动物头盖骨残骸的研究，人们推断出它已具有毛发、汗腺、进化的咀嚼器官（MacLean，1985）。Broca（1878）指出，脊椎动物出现上述哺乳类特征的同时，还在脑正中矢状面出现了几乎所有的哺乳类动物具备的结构，如中隔核、杏仁核、海马体、海马旁回（内嗅皮质）及扣带回。有意思的是，这些被称为边缘叶的精细结构与听觉、发声、母性抚养和幼崽的独立需求同时出现，表明了内脏反应和皮质调控行为的整合作用有利于动物保护幼崽（Ma-

cLean，1985）。因此，为了抚养幼崽和保全物种，动物会发展更加精细的行为动作，这一进化趋势同时还可能包括边缘叶结构内皮质联系数量和复杂性的相应增加。在哺乳类动物中，随着进化程度的提高，新皮质的相对比例有明显的增高。图 13－2 对比了老鼠、猫和猴子的脑的边缘叶。

我们可以很清楚地看到，图中老鼠、猫、猴子的脑中，围绕在扣带回及海马旁回周围的新皮质的体积依次增加。

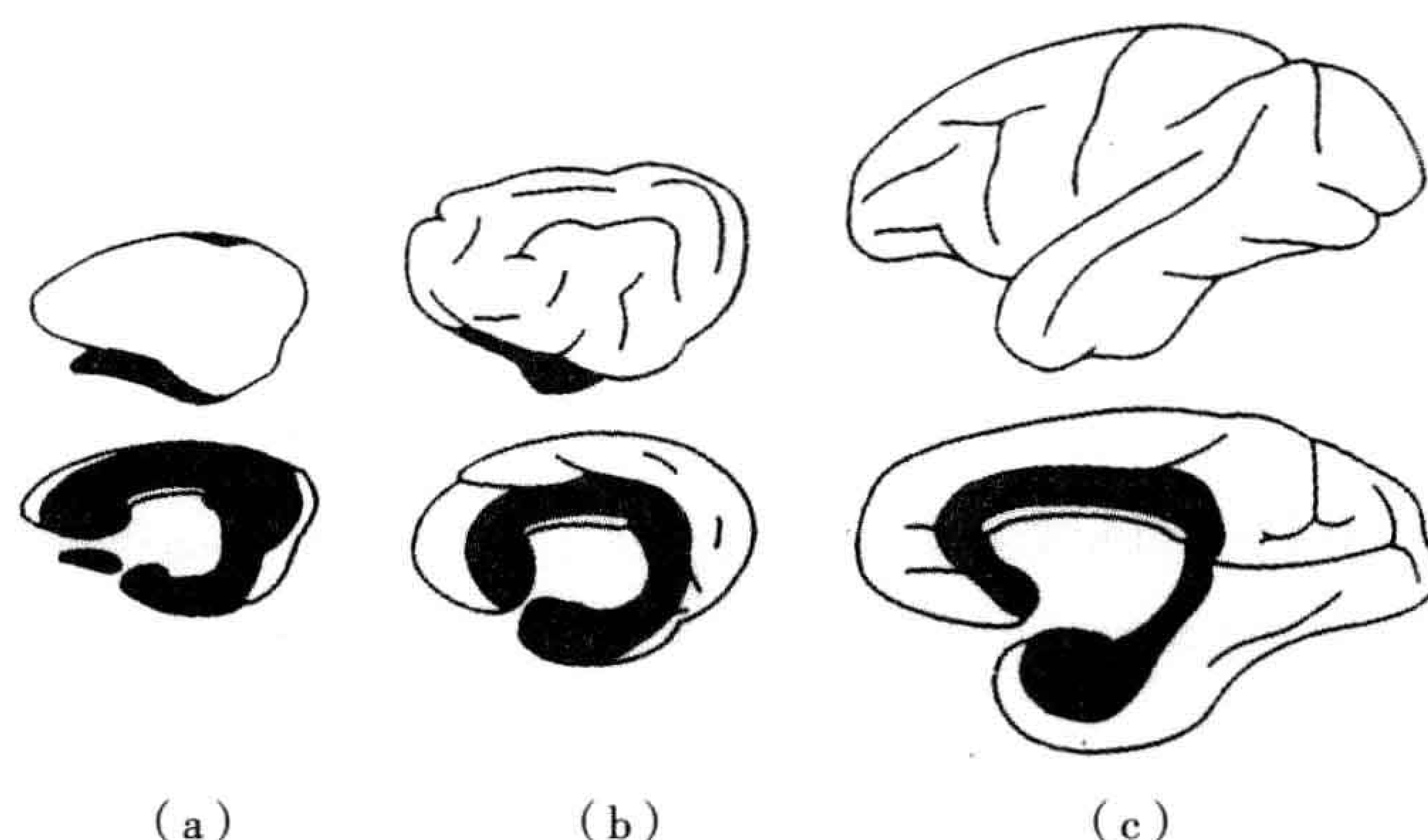


图 13－2　老鼠（a）、猫（b）、猴子（c）、的边缘叶。据 Broda 的所述，人脑边缘叶包括沿着正矢状面排列的几个区域，这与低于人类的种系相似。它包括上方的扣带回皮质区，其与海马回形成连续的环，海马结构位于下方。海马的喙侧是杏仁核，稍内侧是中隔核（图中未显示）。随着哺乳动物的进化，内侧边缘结构周围的新皮质不断扩张，而其总体结构保持不变（MacLean，P. D. 1954）。

在灵长类及人类的脑中，不仅新皮质的体积增加，相关皮质区（如扣带区域、海马结构）与皮质下边缘系统间的连接也变得非常的精细（图 13－3）。前扣带回皮质负责调节自主运动和内脏运动（Anand & Dua，1956；Kaada，1960；Kaada，Pribram，& Epstein，1949；van der Kooy，McGinty，Koda，Gerfen，& Bloom，1982），所以前扣带回皮质对于复杂情感行为的习得起关键作用，比如，其中有一些对于灵长类及人类族群单位的构成是必不可少的（MacLean，1985）。扣带回刺激诱发的内脏运动和自主运动，受到了扣带回与原始脑干结构（如中脑导水管周围灰质）间连接部分的调节，原始脑干结构包括中脑导水管周围灰质（Beckstead，1979；Domesick，1969；Hurley，Herbert，Moga，& Saper，1991；Wyss & Sripanidkulchai，1984）、孤束核以及迷走神经的背侧运动核等（Terreberry & Neafsey，1983，1987）。脊髓中央外侧柱生成了交感神经节前纤维，该纤维也受到位于其上方的扣带回的直接影响。动物的哺育行为很有可能伴有情绪反应，而情绪反应包括内脏变化。所以，哺育之类

的复杂行为可能其需要皮质与皮质下机制之间的交互作用，而前扣带回的连接性与其在这一功能中的作用与我们之前所认为的是一致的。

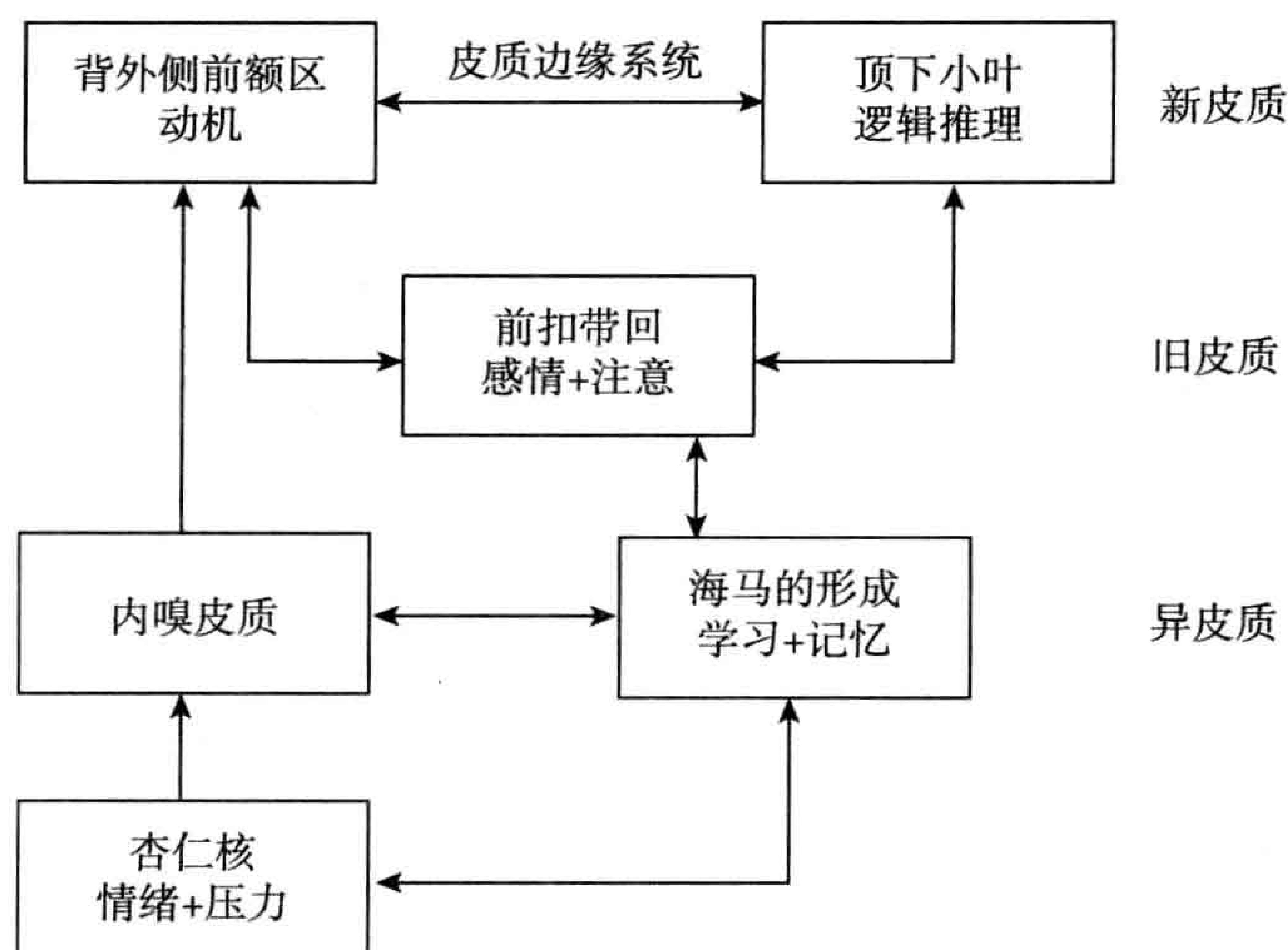


图 13－3　哺乳动物皮质边缘系统。总的观点认为哺乳动物大脑的皮质边缘系统包括几个皮质区。在早期哺乳动物的进化过程中，杏仁核和海马区也称为异皮质，其与基本的生存功能相关但却只表现为原始形态。随着哺乳动物的进化，包括扣带回在内的旧皮质开始出现，在啮齿类动物中发展到一个较高水平。最后，在灵长类动物和人类中，背外侧前额叶和顶下小叶作为新皮质的重要成分开始出现，并分别调节执行功能（如动机）和智力功能（如逻辑推理）。

说起与边缘系统相关的皮质区，我们首先想到的往往并不是前额区。但是，神经解剖学分析表明，背外侧前额区与扣带回、内嗅皮层都存在广泛的相互联系（Goldman-Rakic，Selemon，& Schwartz，1984；Swanson & Kohler，1986）。这样，前额区可以通过扣带回、内嗅皮层这两个中脑皮质区域以及海马结构与皮质下边缘结构产生相互作用。因此，前额叶皮质调节的意志行为和动机行为可以被边缘系统起源的反应所驱动，这些反应通过海马结构及其与杏仁核、中隔核、外侧下丘脑之间的连接，或者通过前扣带回及其与皮质下区域不同轴突水平的连接发挥作用。另一个在高级哺乳类动物脑中发育相对完善的脑区是顶下小叶，有研究人员认为它对逻辑推理起关键作用（Luria，1973）。与前额皮质一样，顶下小叶与扣带回皮质间也存在广泛联系，但它是通过海马回钩前部直接与海马联系的（Seltzer & van Hoesen，1979）。

通过上述探讨，我们知道脑并不具备用以去除系统发生较早的脑回路的某个特殊机制，而是将发生较早的脑回路与皮质边缘系统内发生较晚的脑回路进行整合。因此，更高级别的认知过程与受皮质下边缘结构调节的内脏行为及

本能行为不断地整合到一起。在人脑中，这种整合趋势出现在系统发生的过程中，并且它可能是不断适应环境变化的，因为如果没有边缘结构驱动的情绪及本能，没有皮质区域驱动的逻辑推理及意志力，人类不大可能生存下来。

三层皮质和六层皮质

想要理解皮质边缘系统中皮质区域与皮质下区域间精密而又协调的相互联系是如何形成的，我们需要进一步探讨高级哺乳动物的脑皮质的细胞结构，并将之与爬行动物的皮质进行比较。上文中我们提到，爬行动物的皮质是简单的三层结构（Ulinski，1977）。然而，在哺乳动物的新皮质中，其内在组织更加复杂，且已经扩展为六层结构。根据各层的神经元细胞的密度、大小，以及形态差异，我们可以将这六层结构一一区分开。比如，第一层中的中间神经元体积相对较小、分布稀疏；而第二层、第三层、第五层及第六层中出现了锥体神经元，且数量众多，这些椎体神经元将其轴突投射出皮质外直至其他远端部位。

相比之下，第四层则有大量较小的被称为颗粒细胞的中间神经元。以第四层为基准，我们把较深的第五层和第六层两层称为颗粒下层，而较浅的一至三层称为颗粒上层。

有趣的是，哺乳动物皮质中的颗粒下层和颗粒上层是明显区分的。第五层和第六层中的锥体细胞主要向皮质下结构投射轴突，而第二层和第三层中的锥体细胞主要向其他皮质区域投射轴突（Jones，1984）。第四层接受来自丘脑的大量传入，而第一层接受来自其他皮质区域的大量传入。所以，这两层接受层分别反映了颗粒下层与皮质下、颗粒上层与皮质间的关系。总之，在皮质的系统发生过程中，皮质从三层结构扩展为六层结构。其中三层颗粒上层专门处理联系性活动，其作用在系统发生更加高级的动物如灵长类、人类中是不断提升的。有趣的是，皮质区中颗粒上层的厚度与其协调的联系性活动的数量成正比。比如，初级视皮质中的第一到第三层的颗粒上层尚未充分发展，锥体细胞数量较少。但是第三视觉相关区 19 中的颗粒上层已经得到充分发展。本质上相互联系的模式上（第三系）皮质区，如扣带回皮质、前额区、顶下小叶，其颗粒上层已达到最高程度的发展。总之，皮质的扩展与脑系统发生相关，并且扩展过程中颗粒上层的层式处理显著增加。

海马区的个体发育

哺乳动物的脑中的海马区包括齿状核、海马、下脚复合体和内嗅皮层（Stanfield & Cowan，1988）。一般而言，海马区的发育包括了一系列严格按照时间排列的事件序列，虽然不同的哺乳动物发生的具体阶段有可能各不相同，但这一发育过程在所有的哺乳类动物中几乎都得以体现。比如，老鼠的脑中位于海马结构上部的脑区（CA1 和 CA2）细胞形成于妊娠期的后半程（Angevine，1965；Stanfield & Cowan，1988），但是在猴子的脑中，同样的细胞形成于妊娠期的前半程（Rakic & Nowakowski，1981）。

就总体趋势来说，海马区神经元是由紧挨着脑室表面的一个区域内的前体物质经过细胞有丝分裂增殖而生成的（Angevine，1965；Rakic & Nowakowski，1981；Stanfield & Cowan，1988）。当某一细胞的有丝分裂完成后，该细胞便向上迁移直至它适当的位置，这是一个由内至外的过程，可能发生于海马、下脚复合体、内嗅皮层中。但是海马结构亚区的齿状核的细胞是以由外至内的方式迁移。所以，细胞的迁移方向不是唯一的，而是与发生增殖的细胞区所在位置有关。第二种发生方式是沿着内嗅皮质和齿状核的轴即嗅－齿轴进行的（Stanfield & Cowan，1988）。具体而言，内嗅皮层和齿状核中的神经元发生较早，而该轴中心区（下脚复合体和海马）的细胞发生较晚（Rakic & Nowakowski，1981；Schlessinger，Cowan，& Swanson，1978）。

齿状核的发展性变化可能一直持续到出生以后。比如，有研究人员指出老鼠的齿状核颗粒细胞在幼年期和成年期都有增长（Bayer，Yackel，& Puri，1982）。另有研究证据表明，出生后细胞的增长源自神经母细胞的有丝分裂（Kaplan & Bell，1984）。新生的齿状核颗粒细胞有可能也向海马的 CA3 和 CA4 亚区投射轴突（Stanfield & Trice，1988）。但是，研究人员没有找到恒河猴颗粒细胞在其出生后增长的相关证据（Eckenhoff & Rakic，1988）。而且迄今为止，还没有研究人员探讨成人的脑的齿状核是否也有类似的变化，尽管一些初步的证据表明这种变化在人脑中并不存在（未发表的数据，1993）。

有趣的是，海马结构的个体发育与它在脊椎动物中的进化过程有相似之处。有研究人员认为 8 周胎龄的人脑中的端脑与成年两栖动物的端脑相类似（Hoffman，1963）；而 10 周胎龄时，它又与爬行动物（Crosby，1917）和早期哺乳动物的端脑相似。研究人员观测到，在 8 周胎龄前脑的喙水平上，中隔核紧挨着穹窿和额内侧回的腹侧；在前脑尾侧水平，穹窿紧挨着海马（Rakic & Yakovlev，

1968)，而海马同样位于前脑的内侧。由此，我们知道爬行类、早期哺乳类以及人类胎儿的前脑中皮质结构及边缘结构的构造及两者的关联存在相似性。

研究发现，人类胎儿前脑内侧的边缘皮质结构的早期形态与它在系统发生早期还未进化出新皮质时的形态相似。这一发现也进一步说明了这些结构是扣带回、前额叶及顶下小叶的发育性前体（详见以下部分）。

新皮质的个体发育

一般而言，皮质区在不同间期的分化成熟反映了系统发生。比如，最先分化出来的是与边缘结构相关联的皮质区域。如表 13－1 所示，胎龄 16—19 周时，人脑的扣带回区已经清晰可辨；20—23 周时，位于颞区内侧的海马旁回也已经很明显（Gilles，Shankle，& Dooling，1983)。但是，额上回和额内侧回（额叶前区）直到胎龄 24—27 周时才分化出来；角回和缘上回（顶下小叶）直到胎龄 28—31 周才分化出来（Gilles et al.，1983)。

皮质区的个体发育遵循严格的时间事件序列（Poliakov，1965；Rakic，1981；Sidman & Rakic，1973)，与种系发生有一定相似性。就海马区而言，所有皮质神经元都源自位于脑室表面附近的区域。这一边缘区出现较早，并随着脑室前体细胞的多次有丝分裂逐渐向外迁移，之后在他们之间形成一个中间带。这一边缘带出现得早，并像经过几次有丝分裂的脑室前体细胞一样向外移位，同时在它们之间形成一个中间带（表 13－1)。

表 13－1　人脑皮质脑回的胚胎发育

胎龄（周数）	脑　回
16—19	直回、岛叶、扣带回
20—23	海马旁回、颞上回
24—27	中央沟前部河后部、颞中回、上部和中部
28—31	额回、枕回、楔叶 8、舌回
32—35	颞上回和颞下回、眶内侧和眶外侧、胼胝体缘
36—39	角回、缘上回、颞横回、中央旁回、眶回

注：数据来自 Gilles，Shankle，and Dooling（1983)。

Poliakov（1965）指出，人脑皮质发育分为五个阶段。第一阶段大约始于胎龄 7 周时，此时经有丝分裂后的细胞开始向上移行至中间带和边缘区之间，

形成了一个我们称之为皮质板的新区域。胎龄10—11周为第二阶段，这一阶段皮质板逐渐变厚，变致密；可能来自于丘脑的传入纤维开始出现在皮质板下方的中间带。胎龄11—13周为第三阶段，此时皮质板已分为内区和外区：内区中的细胞相对成熟，呈细长状，分布较稀疏；外区中则布满了密集的不成熟细胞。在第四阶段，随着细胞有丝分裂的逐步完成及向外迁移至皮质板，脑室区的作用不再明显。第五阶段始于胎龄16周时，并一直持续到出生后早期，是历时最长的一个阶段。在这一阶段，完成了有丝分裂的神经元细胞继续迁移，直至其在皮质板的最终位置。

当神经元细胞进入皮质板时，进入皮质浅层的神经元比进入深层的神经元到达晚。相应地，脑皮质（譬如海马）是以由内至外的方式发育成熟的（Rakic，1974）。对人脑的研究表明，胎龄7个月时，脑皮层中的第五、第六层比第二、第三这两层更为高级。同时，各层神经元的形态差异也反映出神经元细胞到达各层的迁移过程。例如，我们能较容易地分辨出深层中的带有分化较好的树突状分枝的大椎体细胞和篮状细胞（抑制性中间神经元），而在浅层中却很难分辨（Marin-Padilla，1970a）。胎龄7个半月时，皮质第三层深部中的锥体细胞开始分化出一个顶树突，顶树突一直延伸到皮质第一层；相比而言，此时第五和第六层中锥体细胞的树突状分枝已非常精细。但就在该阶段，也出现了一个很有意思的现象：皮质各层都出现了传入纤维。在临产前几个月，第三层的深部出现了包括篮状细胞的中间神经元；而在第二层和第三层上部，中间神经元才开始出现。出生时，第二、第三这两层都含有锥体细胞；但是在第二层中篮状细胞数量极少（Marin-Padilla，1970b）。出生后2个半月时，锥体细胞继续发育成熟，其尺寸急剧增长，尤其是树突状分支和树突棘的数量明显增加（Michel & Garey，1984）。有意思的是，第一层和第六层（边缘区）最早出现，而第二、第三这两层出现最晚，成熟也最晚（Marin-Padilla，1970b）。

脑皮质的系统发生和个体发育的对比

根据上述讨论，我们知道哺乳动物的脑皮质六层构造的个体发育的某些趋势还反映了其系统的发生。前面提到，哺乳动物的进化过程与新皮质的扩张是相互联系的，新皮质从三层结构增加为六层。如图13－4所示，颗粒上层主要包括联系性连接，而这种连接在第三系模式上皮质区最广泛，该皮质区在进化过程中扩展到相应体积。在哺乳动物的发育过程中，皮质的第二、第三这两层最

晚形成，也最晚发展成熟，这一事实验证了正常个体发育与系统发生之间确有相似的观点。

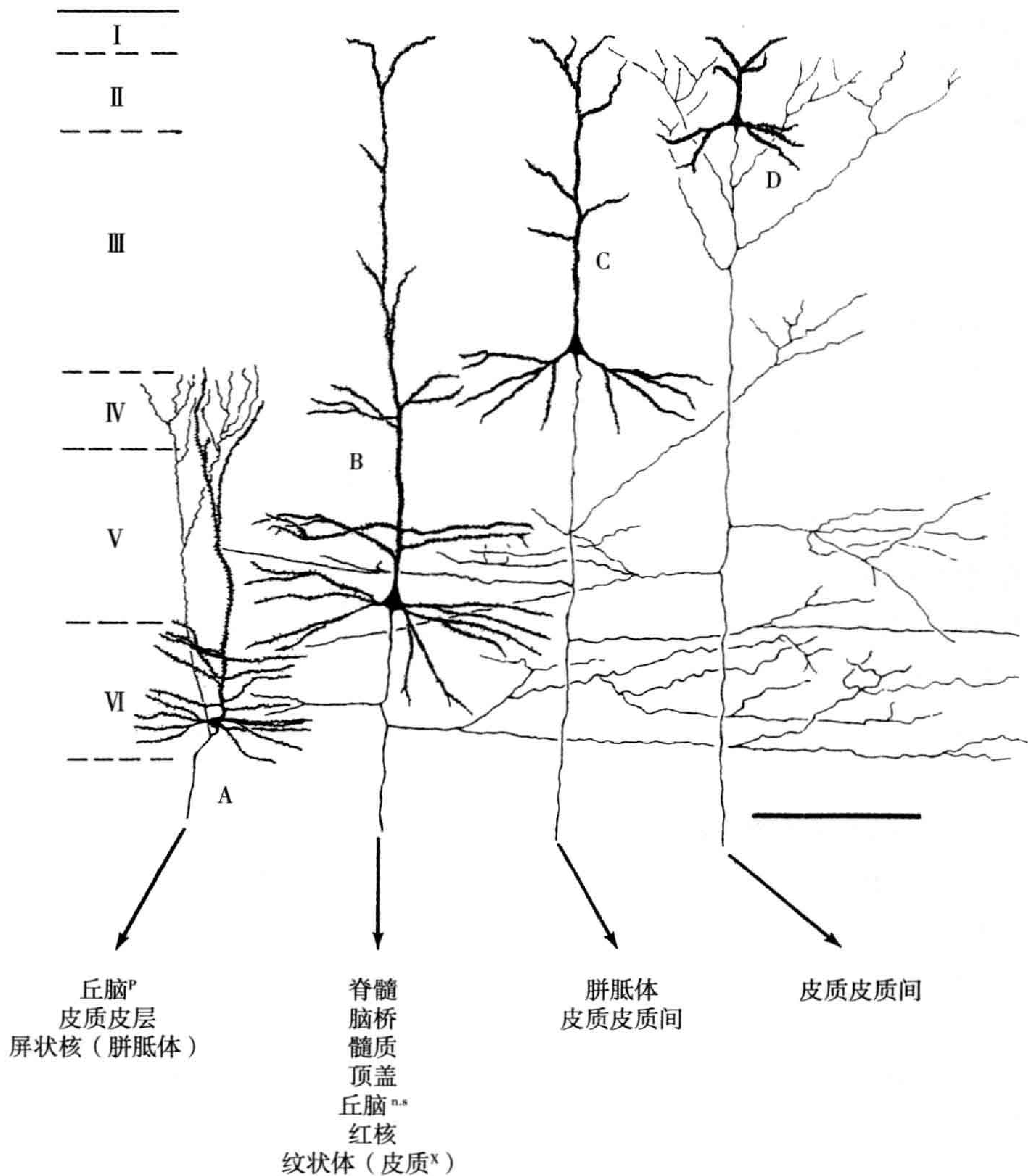


图 13－4　展示的是新皮质第二、第三、第五、第六层的锥体细胞的轴突末梢。皮质上层的轴突投射到其他皮质区，而皮质深层的轴突则投射到皮质下区，如丘脑、基底核、脑干、脊髓。本图得到 Springer Science and Business Media 出版社的授权（Jones，E. G.，1984）。

因此，皮质第二层的个体发育可能反映了该层在系统发生中的一些变化（Sanides，1969）。某些低级哺乳动物的脑皮质中的第二层较明显，因为该层中神经元细胞体的密度高，而在高级哺乳动物中，该层中的神经元密度则相对

较低（Abbie，1942）。有趣的是，8 个月胎龄的胎儿的脑皮质中的第二层也很明显，但在出生后这种情况就消失了（Sanides，1969），研究人员推测，这是因为在成年灵长类和人类的脑皮质中，随着树突状分支的增加和突触联系的增强，神经纤维网数量不断增加，并在第二层集聚起来。所以，低级哺乳动物的脑皮质第二层中的神经元密度之所以高，有可能是因为突触联系数量较少。因此，这种层式结构的种系发生及个体发育的资料表明，第二层的晚期发育变化可作为一个典型特征。

有趣的是，在龟的脑中，从丘脑向皮质投射纤维终止于第一层（Hall & Ebner，1970）；相比之下，哺乳动物的丘脑皮质投射主要集中在第四层。就这一点来看，哺乳动物的脑皮质的第四层与爬行动物的脑皮质的第一层有某种同源关系。我们知道皮质个体发育是以一种由内至外的方式进行的，并且第四层早于第一层出现，它接受来自丘脑的发生较早的神经传入，这与普遍的观点相一致。但需要强调的是：皮质的颗粒上层并不是只负责皮质处理，而颗粒下层也不是只负责皮质下处理。例如，爬行动物皮质的第一层不仅接受来自丘脑的传入活动（Hall & Ebner，1970），还接受其他皮质区的传入活动。而哺乳动物皮质的第一层也接受来自丘脑的传入活动（Vogt，Rosene，& Peters，1981）。所以，研究皮质的系统发生和个体发育间的相似性能给我们带来很多启发，但与此同时，我们不能机械地认为在进化的过程中皮质的上层只是被简单地加到下层之上的。

皮质神经传入的发育

在正常的脑发育过程中，各种传入纤维也是按一定的时间事件序列进入脑皮质的。脑皮质主要接受来自丘脑和对侧皮质区的传入纤维，这两种传入活动也体现了一定时序过程。大鼠胎儿期，丘脑中的传入纤维向皮质覆盖物延伸，到达皮质下后，这些传入纤维或停止延伸，或继续延伸至第四层（Wise & Jones，1978）。在大鼠的躯体感觉皮质中，丘脑传入纤维向着特定的神经元组分生长，尤其是第四层中的神经元，这种向内生长在大鼠出生后继续进行，直到出生后第三天左右才结束（Wise & Jones，1978）。相比之下，来自对侧脑半球的同源皮质区的混合传入在幼鼠出生后第五天开始进入躯体感觉皮质，且到第七天时形成了相对成熟的广泛联系（Wise & Jones，1978）。因此，在树突还没有成形之前，锥体细胞的轴突向它们的终点生长，这说明树突的精细化和锥体细胞棘的构建可能受到来自其他皮质区的传入纤维的外在影响。

有趣的是，在灵长类中，混合传入的终点取决于这种传入纤维源自哪个皮质区（Goldman-Rakic，1981）。所以在灵长类动物胎儿期，自脑一侧的前额区背外侧的原始沟附近的混合传入纤维会向对侧脑半球的原始沟生长（Goldman-Rakic，1981）。但是，如果对侧脑半球中传入纤维所对应的皮质区经手术切除，那么混合传入纤维就会偏离其原有路径行至更背侧的区域，在该区域这些传入纤维进入皮质，形成突触连接。大多数情况下，灵长类的脑发育是按严格的程序进行的，但是传入纤维的终点似乎很不确定。在这种情况下，脑发育的正常程序受到干扰，导致皮质的连接异常（可能人类也是如此），这就为日后精神疾病的发生埋下了隐患。

年轻大鼠的脑中很重要的发展性变化包括自杏仁核向前扣带回皮质的投射（见插图 13－1）。最近，人们利用顺行性追踪法进行研究，发现在杏仁核底外侧亚区，示踪纤维在该皮质区第二、第五层两层中的穿透多（Cunningham，Bhattacharyya，& Benes，2002）。这些纤维的末端与锥体神经元的树突棘建立突触联系，同时也和无棘神经元上的树突干建立非突触联系。这些联系在出生后至成年早期不断增加。众所周知，杏仁核负责调节情绪反应，尤其是在有压力情况下的情绪反应中起关键作用（详见本文下一部分）。所以，上述杏仁核与扣带回神经元间的联系有可能负责将情绪经历与扣带回所介导的高级皮层功能整合起来。

主要边缘皮质通路的髓鞘形成

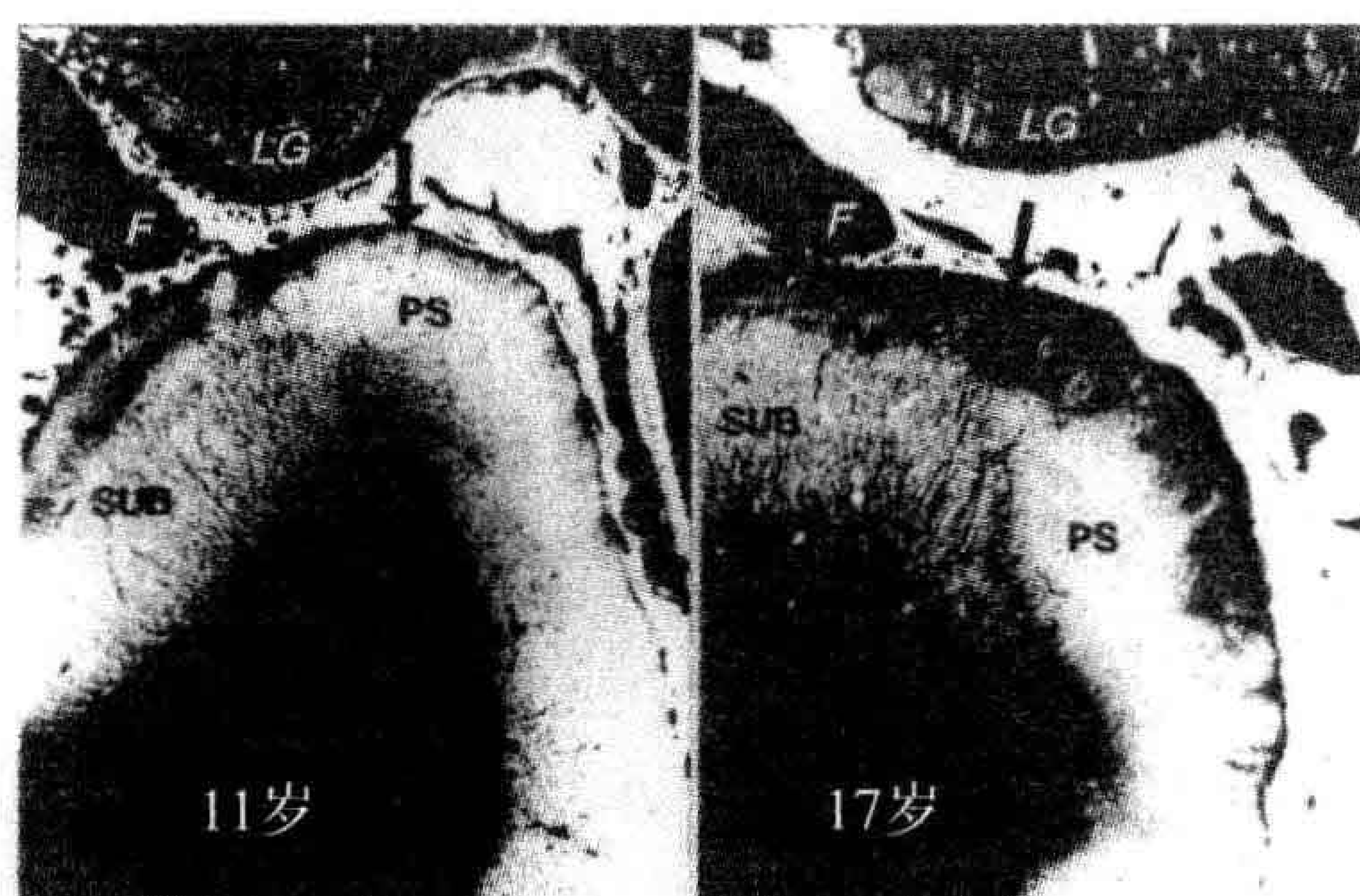
一般认为，包裹在轴突表面的髓鞘的形成是中枢神经系统功能成熟的标志。髓鞘由鞘磷脂组成，鞘磷脂是包裹在轴突表面的绝缘套，能够提高神经冲动的传导速度；在脑发育过程中，髓鞘的出现表明神经通路的功能已经完备。我们早就知道，各神经通路在不同的发展阶段生成髓鞘（Flechsig，1920）。不过，髓鞘生成的一般顺序是：尾端早于头端；皮质下通路早于联系性皮质通路。比如，内侧纵束是沿整个脊髓和脑干分布的一条通路，它在胚胎发育 20 周时就开始生成髓鞘；而内侧丘系仅在脑干分布，它在胚胎发育 24 周时才开始生成髓鞘（Gilles et al.，1983）。在脑半球中，内囊的后支在胚胎发育 32 周时形成髓鞘，而内囊的前支要在 38 周时才开始形成。有趣的是，扣带束的近端部分直到胚胎发育 38—39 周时开始形成髓鞘，这种髓鞘化在婴儿出生后还可能持续下去（见图 13－5）。有些非联系性通路，如穹窿、乳头丘脑束，它们分别在 44 周、48 周时髓鞘才开始生成。穹窿提供海马结构向后下丘脑乳头

体的神经传入，乳头丘脑束则向丘脑前核传入信息，因此两者都是 Papez 环的重要组成部分；从广义上讲，两者都是边缘皮质系统的重要组成部分（见图 13 -2）。

边缘皮质系统中的其他通路则要在婴儿出生后才开始髓鞘化（Benes，1989；Benes，Turtle，Khan，& Farol，1994）。例如，穿质通路（内嗅皮质到海马回钩前部）在出生后髓鞘形成活跃（见图 13 -5）。20—29 岁、30—39 岁时，海马旁回表面的鞘磷脂分布达到较高水平，40—49 岁、50—59 岁时，鞘磷脂继续增加（Benes，1989；Benes et al.，1994）。在论述海马区个体发育的一节中，我们提到鼠的齿状核颗粒细胞，它受穿质通路所传导的直接投射，在鼠出生后它的数量可能继续增加。虽然迄今为止还没有任何证据表明人脑中齿状核颗粒细胞也有类似的增加，但是我们知道穿质通路负责向齿状核的颗粒细胞进行投射，其表面髓鞘形成过程及其传导方式极可能发生变化。如果确实如此，那么即使颗粒细胞的数量没有增加，颗粒细胞也很有可能在细胞水平和分子水平上发生一些细微的改变。

上文中我们探讨穿质通路和扣带束远侧部的髓鞘生成的增加可能有以下两方面原因。首先，长久以来研究人员认为人脑在出生后可能发生了上述变化。Yakovlev 和 Lecours（1967）认识到脊髓、脑干、端脑结构的髓鞘生成是按一定顺序进行的，他们提出一个观点，即皮质内的联系性通路在 30—39 岁时髓鞘仍继续生成。尽管人们经常引用并把它作为这些改变的经典证据，但事实是它并没有实验数据作为支撑。Benes 的研究首次为这一观点提供了实验证据（Benes，1989；见图 13 -1），他所进行的后续研究重复并扩展了这一理论（Benes et al.，1994）。其次，我们发现出生后的穿质通路和扣带束远侧部的髓鞘生成，与人类行为和发展之间存在悖论。普遍认为，出生后晚期的髓鞘形成可能在系统发生最复杂的脑区持续出现，如联系性新皮质区，因为它能反映与系统发生相似的脑发育的总体趋势。但具有讽刺意味的是，只有当新皮质区出生后晚期变化时前述观点才会成立。然而，实验学证据表明，晚期髓鞘形成主要存在于中脑皮质联合体（如扣带回和内嗅皮质区）和向海马结构原始异皮质投射的下行纤维通路，而不是上行纤维通路。

从上述后者皮质区的连接方式，我们可以推断沿着穿质通路和扣带束远侧传导的增加可能导致边缘系统活动的增强。根据这些意外发现，我们可以推断人脑或人类行为的出生后晚期的成熟改变，可能包括了一个与新皮质驱动机制有关的情绪反应的严格调节。图 13 -1 阐释了上述的发现，成年期人类发育的高级阶段可能包括了认知加工和情绪反应间更为有效的相互作用。



穿质通路与扣带束远侧部

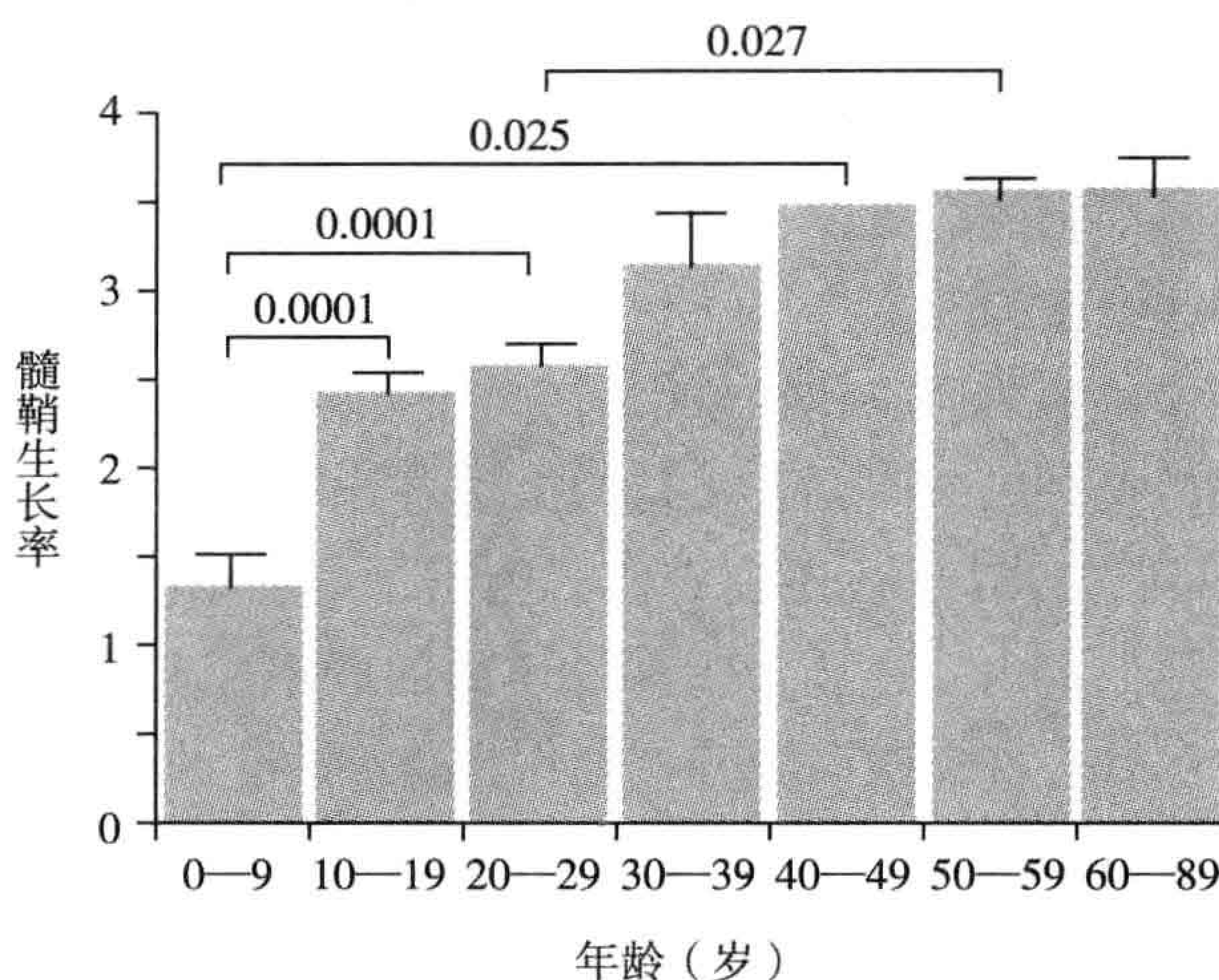


图 13－5　海马结构中髓鞘化的出生后增加　A. 显微照片显示了 11 岁（左）与 17 岁（右）髓鞘染色量的不同。B. 一组图片显示沿着海马下脚和下脚前部表面的髓板上曾的髓鞘染色。在 0—19 岁，髓鞘染色是倍增的（p＝0. 0000005），20—39 岁染色逐渐增高，40—59 岁髓鞘染色还会增加 50％。本图得到 American Medical Association 的授权（Benes et al.，1994）。

情绪整合

情绪表达在哺乳类动物中第一次成为一个明显的属性。其部分可能是由脑干网状结构、下丘脑、杏仁核、中隔核的原始中继结构介导的。Papez（1937）首次提出：扣带回可能在情绪和认知整合过程中起重要作用，因为扣带回不仅与边缘系统有联系，而且与高级认知功能相关联的其他联系性皮质区也存在广

泛的联系。与该观点相符的是，当前扣带回受到刺激或者破坏时，自主运动会发生改变。有研究人员对灵长类的前扣带回区进行电刺激，引发了一系列的内脏运动，包括眼睑张开、瞳孔扩大、呼吸运动、心血管变化、毛发直立（Anand & Dua，1956；Kaada et al.，1949；Smith，1945），同时还包括面部表情变化（Smith，1945）运动停滞（Dunsmore & Lennox，1950）。相比之下，猫的前扣带回皮质被大面积手术切除后，导致其情绪反应减少，甚至是性情的改变，具体表现为奇怪的喘鸣和莫名的嗥叫（Kennard，1955）。就人类来说，双侧扣带回梗塞会使人变得温顺、淡漠（Laplane，Degos，Baulac，& Gray，1981），在情绪表达和体验方面也存在困难（Damasio & van Hoesen，1983）。

前扣带回区与若干区域存在广泛的相互联系，这些区域包括杏仁核底外侧、前额区、海马下脚前部和顶下小叶（Jones & Powell，1970；Pandya & Kuypers，1969；Petras，1971；Seltzer & Pandya，1978；Seltzer & van Hoesen，1979；van Hoesen，1982）。值得注意的是，前扣带回区与调节自主运动的核群既有传入联系，也有传出联系，如导水管周围灰质（Beckstead，1979；Hurley et al.，1991；Wyss & Sripanidkulchai，1984）、孤束核、迷走神经背侧运动核（Hurley et al.，1991；Terreberry & Neafsey，1983；Van der Kooy et al.，1982）、胸椎中间外侧细胞柱中的交感神经节前神经元（Hurley et al.，1991）。因此，前扣带回直接影响调节外周内脏感觉与内脏运动反应的中枢，这些连接被认为是在皮质水平上进行情绪反应整合的基础（Neafsey，Terreberry，Hurley，Ruit，& Frysztak，1993）。前扣带回皮质的破坏（Kennard，1955；Laplane et al.，1981；Ward，1948）与刺激（Anand & Dua，1956；Kaada，1960）都可以导致自主运动和情感的变化。根据资料记载，癫痫灶源于扣带回皮质的患者（Devinsky & Luciano，1993），情绪刺激通常是他们癫痫猝发的诱发因素（Mazars，1970），多数病人表现出与边缘区相关的特征，如发脾气和顽固的精神病（Mazars，1970）。

杏仁核是一个位于哺乳动物大脑颞极的复杂皮质边缘区。一些人称之为“任意命名的细胞团”。然而我们还是能通过它们的结构特点、胚胎起源、神经递质特点、连接性和功能作用来对它进行亚区的划分（Swanson & Petrovich，1998）。基底外侧神经核团在联想性学习和注意力方面起突出作用（Gallagher & Holland，1994）。这一区域调整听觉惊恐反应的感觉运动门控（Wan & Swerdlow，1997），并可能通过包括 r – 能中间神经元（Stutzmann & LeDoux，1999）的机制对恐惧条件作出反应。如上所述，出生后杏仁核纤维向前扣带回皮质生长，这一过程延续到成年早期，并可能在情感成熟方面尤其在其与高级认

知功能相整合过程中发挥重要作用。

情感与注意的联系

有些研究人员认为，扣带回皮层和顶叶皮层共同对定向注意起作用（Mesulam，1983）。当猴子（Glees，Cole，Whitty，& Cairns，1950）和猫（Kennard，1955）的双侧前扣带回皮质发生病损时，它们就会忽视周围事物，甚至是自己的配偶。而当人的双侧扣带回发生梗死时，他们对周围事物的注意力也明显下降（Laplane et al.，1981）；脑血流量实验表明：被试者在完成 Stroop 注意冲突任务时，扣带回前区的血流量显著增加（Pardo，Janer，& Raichle，1990）。有研究人员认为，扣带回皮质病损所引发的注意力缺失与扣带回皮质和额叶视区 8 间联系的改变也有关系，但这种改变也有可能是前额区与顶下区的间接作用。有趣的是，额区或顶区受损的患者，通常会有单侧忽略综合征，并伴有一些情绪失调，这就表明了“注意与情绪的整合是平行的”（Mesulam & Geschwind，1978，p. 252）。

值得注意的是，猴子的后顶叶皮层中的一些神经元会被手眼协调运动激活，尤其是当猴子的目标物体能满足它们的口渴和饥饿时，这种激活十分明显（Mountcastle，Lynch，Georgopoulos，Sakuta，& Acuna，1975）。研究人员认为这种动机诱发反应是情绪和注意共同作用的结果（Mesulam & Geschwind，1978）。与该观点相符的是：顶下区与前扣带回皮质、海马下脚前部有着广泛联系（Jones & Powell，1970；Pandya & Kuypers，1969；Petras，1971；Seltzer & Pandya，1978），而前扣带回皮质和海马下脚前部是边缘皮质系统中重要的中继区。尽管 Luria（1973）强调下顶区左部（为主）在逻辑和语法关系的构建中起着重要作用，他同时也注意到了右侧顶后区受损也会导致单侧忽视综合征。这些病人不仅忽视左侧体外空间，而且还会表现出不能觉察自身缺陷的特殊障碍。有研究人员指出，受到前扣带回调节的前注意网络在语义处理中起重要作用，该区域的血流量随着目标数量的增加而增大（Posner，Peterson，Fox，& Raichle，1990）。与负责目标测定的前注意网络相对应的是后注意网络，其负责注意点的视觉空间性转变，这两个系统对于正常的注意都是不可或缺的。

动机需要情感

人类的动机与情绪间也存在重要的相互作用，这一点从无动性缄默症中可

得以验证，这是一种非常独特的临床综合征，它是由供应前扣带回皮质和其他正中矢状皮质区的脑前动脉双侧梗死引起的（Barns & Schumann，1953；Nielsen & Jacobs，1951）。急性梗死的患者常表现出不能动弹、无法说话以及违拗等症状。与此相似的是，人在紧张状态下也会出现缄默、少动及违拗等症状。无动性缄默症患者病愈后会叙述自己此前突然出现情感经历缺失、不愿活动等情况（Damasio & Van Hoesen，1983）。前扣带回与在协调性和意志驱动力中起直接作用的前额皮质区之间存在广泛联系（Luria，1973），这种联系很有可能引起无动性缄默症的一些复合症状。成年精神分裂症患者也常伴有类似的动机及情感经历方面的缺陷，Benes 认为这些缺陷是由背外侧前额区和前扣带回皮质间的联系的异常引起的（1993b）。

母性抚养、幼崽分离及社会互动

啮齿类动物经手术切除了扣带回后，就相应地丧失了母性行为，这些行为包括抚育后代、搭建巢穴寻回幼崽（Slotnick，1967；Stamm，1955）。有研究者认为，哺乳动物幼崽的分离呼叫、玩耍行为等特征是动物从爬行类向哺乳类过渡的系统发生过程中随扣带回皮质的发展同时出现的（MacLean，1985）。有几项实验证据支持该假设：首先，猴子的前扣带回区受刺激后会发出叫声（Ploog，1979；Smith，1945）；其次，对猴子的扣带回进行大面积手术切除，包括扣带回的胼胝体下中间部及眶隔前扣带回皮质，致使其自发的分离呼叫完全丧失（MacLean，1985）。有临床病例记录，一名扣带回病损儿童，每次癫痫发作时都奔向自己的母亲（Geier et al.，1977），这一现象说明扣带回对人类的独立行为同样起作用。不过，我们还不清楚儿童的分离焦虑是否也与扣带回有关系。

皮质边缘功能的基石——扣带回

到现在为止，根据本章对扣带回区的论述，我们不难发现它是皮质区及皮质下区的最重要的组成部分。在情感障碍和认知障碍的疾病中，扣带回的功能发生了改变。除了我们之前提到的边缘皮质区的广泛联系（如图 13－3 所示），扣带回皮质与背外侧前额叶、额叶视区 8、顶下小叶都有联系。前额皮质和前扣带回皮质都接受来自中脑腹侧被盖区的大量多巴胺传入纤维（Lindvall & Bjorklund，1984）。人脑中系统发生较晚的一些皮质区（如背外侧前额

区和顶下区）通常被认为发育最为完善。相比之下，海马结构是系统发生过程中最早的皮质区，一般认为海马的原始形式最早出现在爬行动物的脑中（Ulinski，1990）。扣带回属于过渡皮质，也被称为中间皮质，最先出现在早期哺乳动物的脑中（MacLean，1990）。前扣带回为控制内脏运动的自主中枢和与动机、注意力及逻辑处理密切相关的新皮层区提供了连接（如图 13 – 3 所示）。

通过对皮质边缘区以及区域间相互联系的探讨（如图 13 – 3 所示），我们知道其中某一区域或某若干区域的通路存在缺陷，就会使情绪体验、选择性注意及新皮质介导的各种功能（如意志、认知）间的整合发生异常。因此，一个或者几个皮质边缘区的病理损伤，将引起情感和认知方面广泛的症状。

对精神病理学发展的启示

我们知道各种精神疾病的发病年龄各不相同。比如，自闭症的发病年龄一般为 2—3 岁（参见本书第二章和第三章）；而精神分裂症的最初发病年龄大约为 16 岁，但之后的 5—10 年里，病情会不断加重且变得更加复杂。有观点认为，精神疾病易感人群的发病年龄有可能反映出了脑正常的发展性变化。皮质回路的发育成熟，包括功能性突触联系的形成、特定通路的髓鞘形成等，可能是精神疾病发病的“触发器”（Benes，1989）。然而，有些研究人员认为：正常情况下，5—15 岁时，脑皮层中的突触消减，若此时发生消减障碍，就有可能成为精神分裂症的“触发器”（Feinberg，1982）。但也有研究者对此持反对意见，他们的依据是：纤维系统向皮层内部的生长贯穿于童年期、青少年期及成年早期（Benes，Vincent，Molloy，& Khan，1996；Cunningham et al.，2002）。但事实是，上述两种情况可能同时发生，也就是说，当功能性强的突触在成长时，有些功能较弱的突触可能逐渐消减。根据内侧前额皮质在出生后的发育情况，我们不妨假设：很多纤维系统间存在复杂的相互联系，比如将 5 – 羟色胺（5 – HT）或多巴胺作为神经递质的一些纤维系统（Bolte Taylor，Cunningham，& Benes，1998；Cmmingham，Connor，Zhang，& Benes，2005）。关于 r – 能中间神经元的单胺能系统的聚集和可塑性，可能为多种类型精神疾病易感人群的异常连接模式的形成提供了神经基础（Benes，Taylor，& Cunningham，2000）。

结论

根据本章的论述，我们得知：首先，在哺乳动物的脑的边缘皮质系统中，前扣带回皮质起着独特的作用。我们知道，哺乳类之前的动物的脑中没有出现前扣带回皮质的同系器官。其次，前扣带回位于哺乳胚胎发育中最先出现的一些皮质的中间，据此，我们不妨假设前扣带回在人类对环境刺激作出情绪反应的行为调节中起着重要作用。虽然，根据它在功能上较为原始的特征我们将它归为旧皮质，但从本质上讲，因为它有发育完善的颗粒上层，所以我们也可以把它归为新皮质。实际上，正是扣带回皮质的上层使扣带回前部与其他新皮质区进行广泛的相互联系，并由此形成一个网络，通过这个网络，边缘系统诱发的情绪才能够与高级认知功能进行整合。我们可以假设：所有哺乳类动物中，人脑的前扣带回皮质的联系性连接是最为丰富的，因为人脑的新皮质的体积在哺乳类动物中是最大的。从认知功能的角度来看，人类的认知功能可能包含了最多的情感内容。表面上看，该观点与传统认知观相矛盾，因为传统认知观强调，人类的认知能力在于能根据伦理及道德观念进行逻辑推理和决策。人类当然具备这种能力。但是，关于人脑结构的一个很大的矛盾是：这些所谓的高级认知功能并非始终都是由背外侧前额皮质所掌控的，至少在一定程度上边缘系统也对这些认知功能起作用。那么，究竟是什么使人类有别于其他哺乳类动物？是因为我们的脑中有大量的联系性皮质？还是因为我们的脑中的这些联系性与同时发生的情绪反应必须相互关联？

若考虑到人脑在青少年期的发育情况，上述问题就变得更为关键。我们知道，儿童期是脑边缘叶（见图 13 – 5）及前额皮质的髓鞘形成的一个活跃期（Pans et al.，1999）。而青少年期是另一个行为发生明显改变的时期，这些改变在很大程度上包括了对环境的情绪反应。事实上，青少年期还被认为是情绪成熟和自我独立的最明显时期。这些变化并没伴有脑体积的改变，所以我们认为在这一发展阶段是边缘叶及其与其他新皮质区的关联性发生了变化。因此，情绪成熟与认知功能间的相互作用也增强了。Piaget 发现，人的抽象推理能力最早在 10 岁时就开始发展了（1952）。青少年时期的个体发育变化使人能够进行抽象思维，并能在本能的水平上体验到各种情绪。如果人脑的发展变化能够严格按照时间顺序排列，那么人类就能够进行有目的的思考。如果个体携带有某种精神疾病的易感基因（如精神分裂症），那么这些变化就会触发他产生精神疾病的表型。

若要全面理解精神疾病的病理生理机制，我们必须认识到精神疾病的各种危险因素与正常的脑的发展性变化间存在着复杂的相互作用。一方面，遗传因子和获得性损伤可能部分或整体地改变脑的正常发育。另一方面，当某种精神疾病的易感个体受到不利环境因素的影响时，发展性变化就会在个体发育的关键阶段诱发这种疾病。自闭症的遗传性危险因素或有别于精神分裂症，而且影响它们的环境因素也有可能各不相同。

参考文献

Abbie, A. A. (1942). Cortical lamination in a polyprodont marsupial, perameles natusa. *Journal of Comparative Neurology*, 76, 509 – 536.

Anand, B. K., & Dua, S. (1956). Circulatory and respiratory changes induced by electrical stimulation of the limbic system (visceral brain). *Journal of Neurophysiology*, 19, 393 – 400.

Angevine, J. B. (1965). Time of neuron origin in the hippocampal region: An autoradiographic study in the mouse. *Experimental Neurology*, 13, 1 – 70.

Barris, R. W., & Schumann, H. R. (1953). Bilateral anterior cingulate gyrus lesions: Syndrome of the anterior cingulate gyri. *Journal of Neurology*, 3, 44 – 52.

Bayer, S. A., Yackel, J. W., & Puri, P. S. (1982). Neurons in the dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life. *Science*, 216, 890 – 892.

Beckstead, R. M. (1979). An autoradiographic examination of corticocortical and subcortical projections of the mediodorsal projections (prefrontal) cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 184, 46 – 62.

Belaydier, C., & Maugierre, F. (1980). The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain*, 130, 525 – 554.

Benes, F. M. (1989). Myelination of cortical-hippocampal relays during late adolescence. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 585 – 593.

Benes, F. M. (1993a). Neurobiological investigations in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 537 – 549.

Benes, F. M. (1993b). Neurobiological investigations in cingulate cortex of

schizophrenic brain [Review]. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 537 – 549.

Benes, F. M., Taylor, J. B., & Cunningham, M. C. (2000). Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefontal cortex during the postnatal period: Implications for the development of psychopathology. *Cerebral Cortex*, 10, 1014 – 1027.

Benes, F. M., Turtle, M., Khan, Y., & Farol, P. (1994). Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 51, 477 – 484.

Benes, F. M., Vincent, S. L., Molloy, R., & Khan, Y. (1996). Increased interaction of dopamine-immunoreactive varicosities with GABA neurons of rat medial prefrontal cortex occurs during the postweanling period. *Synapse*, 23, 237 – 245.

Bishop, V. M. (1959). The relation between nerve implications of the afferent innervation of cortex. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1281, 89 – 114.

Bolte Taylor, J., Cunningham, M. C., & Benes, F. M. (1998). Neonatal raphe lesions increase dopamine fibers in prefrontal cortex of adult rats. *NeuroReport*, 9, 1811 – 1815.

Broca, P. (1878). Anatomie comparee des circonvolutions cerebrales: Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la serie des manmiferes. *Review of Anthropology*, 1, 385 – 498.

Broom, R. (1932). *The mammal-like reptiles of South Africa and the origin of mammals*. London: Witherby.

Bruce, L. L., & Butler, A. B. (1984). Telencephalic connections in lizards. *Journal of Comparative Neurology*, 229, 585 – 601.

Crosby, E. C. (1917). The forebrain of alligator mississippiensis. *Journal of Comparative Neurology*, 27, 325 – 402.

Cunningham, M. G., Bhattacharyya, S., & Benes, F. M. (2002). Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: Implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. *Journal of Comparative Neurology*, 453, 116 – 130.

Cunningham, M. G., Connor, C. M., Zhang, K., & Benes, F. M. (2005). Diminished serotonergic innervation of adult medial prefrontal cortex after 6-OHDA lesions in the newborn rat. *Brain Research: Developmental Brain Research*,

157, 124 – 131.

Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1983). Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe. In K. M. Heilman & P. Satz (Eds.), *Neuropsychology of human emotion* (pp. 85 – 110). New York: Guilford Press.

Devinsky, O., & Luciano, D. (1993). The contributions of cingulate cortex to human behavior. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus* (pp. 527 – 556). Boston: Birkhauser.

Domesick, V. B. (1969). Projections from the cingulate cortex in the rat. *Brain Research*, 12, 296 – 320.

Dunsmore, R. H., & Lennox, M. A. (1950). Stimulation and strychninization of supracallosal anterior cingulate gyrus. *Journal of Neurophysiology*, 13, 207 – 213.

Eckenhoff, M. F., & Rakic, P. (1988). Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, 8, 2729 – 2747.

Flechsig, P. (1920). *Anatomie des menschlichen Gehirns und Ruckenmarks auf myelogenetischer.* Leipzig: Gundlange.

Gallagher, M., & Holland, P. C. (1994). The amygdala complex: Multiple roles in associative learning and attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 11771 – 11776.

Geier, S., Bancaud, J., Talairach, J., Bonis, A., Szikla, G., & Enjelvin, M. (1977). The seizures of frontal lobe epilepsy: A study of clinical manifestations. *Neurology*, 27, 951 – 958.

Gilles, F. H., Shankle, W., & Dooling, E. C. (1983). Myelinated tracts: Growth patterns. In F. H. Gilles, A. Leviton, & E. C. Dooling (Eds.), *The developing human brain: Growth and epidemiologic neuropathology* (pp. 117 – 183). Boston: Wright-PSG.

Glees, P., Cole, J., Whitty, W. M., & Cairns, H. (1950). The effects of lesions in the cingulate gyrus and adjacent areas in monkeys. *Journal of Neurology and Neurosurgery*, 13, 178 – 190.

Goldman-Rakic, P. S. (1981). Development and plasticity of primate frontal association cortex. In F. O. Schmitt (Ed.), *The organization of the cerebral cortex* (pp. 69 – 100). Cambridge, MA: MIT Press.

Goldman-Rakic, P. S., Selemon, L. D., & Schwartz, M. L. (1984). Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 12, 719 - 743.

Hall, W. C., & Ebner, F. F. (1970). Thalamotelencephalic projections in the turtle (*Pseudemys scripta*). *Journal of Comparative Neurology*, 140, 101 - 122.

Haug, F. M. (1965). Electron microscopic localization of the zinc in the hippocampal mossy fiber synapses by a modified silver sulfide procedure. *Histochemistry*, 8, 355 - 368.

Herrick, C. J. (1933). The function of the olfactory parts of the cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 19, 7 - 14.

Hoffman, H. H. (1963). The olfactory bulb, accessory olfactory bulb and hemisphere of some anurans. *Journal of Comparative Neurology*, 120, 317 - 368.

Hurley, K. M., Herbert, H., Moga, M. M., & Saper, C. B. (1991). Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 308, 249 - 276.

Jones, E. G. (1984). Laminar distribution of cortical efferent cells. In A. Peters & E. G. Jones (Eds.), *Cerebral cortex* (pp. 521 - 548). New York: Plenum Press.

Jones, E. G., & Powell, T. P. S. (1970). An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain*, 93, 793 - 820.

Kaada, B. R. (1960). Cingulate, posterior orbital, anterior insular and temporal pole cortex. In F. Field (Ed.), *Handbook of physiology* (pp. 1345 - 1372). Washington, DC: American Physiological Society.

Kaada, B. R., Pribram, K. H., & Epstein, J. A. (1949). Respiratiory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital surface and cingulate gyrus. *Journal of Neurophysiology*, 12, 347 - 356.

Kaplan, M. S., & Bell, D. H. (1984). Mitotic neuroblasts in the 9-day-old and 1-month-old rodent hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 4, 1429 - 1441.

Kennard, M. A. (1955). The cingulate gyrus in relation to consciousness. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 121, 34 - 39.

Laplane, D., Degos, J. D., Baulac, M., & Gray, F. (1981). Bilateral

infraction of the anterior cingulate gyri and of the fornices. *Journal of Neurological Sciences*, 51, 289 -300.

Lindvall, O. , & Bjorklund, A. (1984). General organization of cortical monoamines. In L. Descarries, T. R. Reader, & H. H. Jasper (Eds.) *Monoamine innervation of cerebral cortex* (pp. 9 -40). New York: Liss.

Lopez-Garcia, C. , Martinez-Guijarry, F. J. , Berbel, P. , & Garcia-Verdugo, J. M. (1988). Long-spined polymorphic neurons of the medial cortex of lizards: A Golgi, Timm and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*, 272, 409 -423.

Luria, A. R. (1973). *The working brain*. New York: Basic Books.

MacLean, P. D. (1954). Studies on limbic system (visceral brain) and their bearing on psychosomatic problems. In E. R. C. Wittkower (Ed.), *Recent developments in psychosomatic medicine* (pp. 101 -125). Philadelphia: Lippincott.

MacLean, P. D. (1985). Brain evolution relating to family, play and the separation cell. *Archives of General Psychiatry*, 42, 405 -417.

MacLean, P. D. (1990). *The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions*. New York: Plenum Press.

Marin-Padilla, M. (1970a). Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex: A Golgi study: I. The sequential development of the cortical layers. *Brain Research*, 23, 167 -183.

Marin-Padilla, M. (1970b). Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex: A Golgi study: Ⅱ. The basket-pyramidal system. *Brain Research*, 23, 185 -191.

Marin-Padilla, M. (1984). Neurons of layer: I. A developmental analysis. In A. Peter & E. G. Jones (Eds.), *Cerebral cortex* (pp. 447 -478). New York: plenum Press.

Mazars, G. (1970). Criteria for identifying cingulate epilepsies. *Epilepsia*, 11, 41 -47.

Mesulam, M. -M. (1983). The functional anatomy and hemispheric specialization of directed attention: The role of the parietal lobe and its commentary. *Trends in Neuroscience*, 6, 384 -387.

Mesulam, M. -M. , & Geschwind, N. (1978). On the possible role of neocortex and its limbic connections in the process of attention and schizophrenia: Clini-

cal cases of inattention in man and experimental anatomy in monkey. *Journal of Psychiatric Research*, 14, 249 -259.

Michel, A. E., & Garey, L. H. (1984). The development of dendritic spines in the human visual cortex. *Human Neurobiology*, 3, 223 -227.

Mountcastle, V. B., Lynch, J. C., Georgopoulos, A., Sakata, H., & Acuna, C. (1975). Posterior parietal association cortex of the monkey: Command functions for operations within extrapersonal space. *Journal of Neurophysiology*, 38, 871 -908.

Neafsey, E. J., Terreberry, R. R., Hurley, K. M., Ruit, K. G., & Frysztak, R. J. (1993). Anterior cingulate cortex in rodents: Connections, visceral control functions and implications for emotion. In B. A. Vogt & M. Gabriel (Eds.), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus* (pp. 206 - 233). Boston: Birkhauser.

Nielsen, J. M., & Jacobs, L. L. (1951). Bilateral lesions of the anterior cingulate gyri: Rreport of a case. *Bulletin of the Los Angeles Neurological Societies*, 18, 231 -234.

Orrego, F. (1961). The reptilian forebrain: I. The olfactory pathways and cortical areas in the turtle. *Archives of Italian Biology*, 99, 425 -445.

Pandya, D. N., & Kuypers, H. G. J. M. (1969). Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Research*, 13, 13 -36.

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Pathology*, 38, 725 -743.

Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediated processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 256 -259.

Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., et al. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: *In vivo* study. *Science*, 283, 1908 -1911.

Perez-Clausell, J. (1988). The organization of zinc-containing fields in the brains of the lizard *Podaris hispanica*: A histochemical study. *Journal of Comparative Neurology*, 267, 589 -593.

Petras, J. M. (1971). Connections of the parietal lobe. *Journal of Psychiatric Research*, 8, 189 -201.

Piaget, J. (1952). *The origins of intelligence in children.* New York: International Universities Press.

Ploog, D. W. (1979). Phonation, emotion, cognition with references to the brain mechanisms involved. In *Brain and Mind Ciba Foundation series* (pp. 79 - 98). Amsterdam: Exerpta Medica.

Poliakov, G. I. (1965). Development of the cerebral neocortex during the first half of intrauterine life. In S. A. Sarkisov (Ed.), *Development of the child's brain* (pp. 22 - 52). Leningrad: Medicina.

Posner, M. I., & Peterson, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25 - 42.

Posner, M. I., Peterson, S. E., Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1990). Localization of cognitive operations in the human brain. *Science*, 240, 1627 - 1631.

Rakic, P. (1974). Neurons in rhesus monkey visual cortex: Systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science*, 183, 425 - 427.

Rakic, P. (1981). Developmental events leading to laminar and area organization of the neocortex. In F. O. Schmitt (Ed.), *The organization of the cerebral cortex* (pp. 7 - 28). Cambridge, MA: MIT Press.

Rakic, P., & Nowakowski, R. (1981). The time of origin of neurons in the hippocampal region of the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 196, 99 - 128.

Rakic, P., & Yakovlev, P. I. (1968). Development of the corpus callosum and septum cavi in man. *Journal of Comparative Neurology*, 132, 45 - 72.

Rosene, D. L., & van Hoesen, G. W. (1987). The hippocompal formation of the primate brain. In A. Peters & E. G. Jones (Eds.), *Cerebral cortex* (pp. 345 - 456). New York: Plenum Press.

Sanides, F. (1969). Comparative architectonics of the neocortex of mammals and their evolutionary interpretation. In J. M. Petras & C. R. Noback (Eds.), *Comparative and evolutionary aspects of the vertebrate central nervous system* (pp. 404 - 423). New York: New York Academy of Sciences.

Sarnat, H. B., & Netsky, M. G. (1974). *Evolution of the nervous system.* New York: Oxford University Press.

Schlessinger, A. R., Cowan, W. M., & Swanson, L. W. (1978). The time of origin of neurons in Ammon's horn and the associated retrohippocampal fields.

Anatomy and Embryology, 154, 153 – 173.

Seltzer, B., & Pandya, D. N. (1978). Afferent cortical connections and architectonics of the superior temporal sulcus and surrounding cortex in the rhesus monkey. *Brain Research*, 149, 1 – 24.

Seltzer, B., & van Hoesen, G. W. (1979). A direct inferior parietal lobule projection to the presubiculum in the rhesus monkey. *Brain Research*, 179, 157 – 161.

Sidman, R., & Rakic, P. (1973). Neuronal migration with special reference to developing human brain. *Brain Research*, 62, 1 – 35.

Slotnick, B. M. (1967). Disturbances of maternal behavior in the rat following lesions of the cingulate cortex. *Behavior*, 24, 204 – 236.

Smith, W. D. (1945). The functional significance of the rostral cingulate cortex as revealed by its responses to electrical excitation. *Journal of Neurophysiology*, 8, 241 – 255.

Stamm, J. S. (1955). The function of the median cerebral cortex in maternal behavior of rats. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, 48, 347 – 356.

Stanfield, B. B., & Cowan, W. M. (1988). The development of hippocampal region. In A. Peters & E. G. Jones (Eds.), *Cerebral cortex* (pp. 9 – 132). New York: Plenum Press.

Stanfield, B. B., & Trice, J. E. (1988). Evidence that granule cells generated in the detate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Experimental Brain Research*, 72, 399 – 406.

Stutzmann, G. E., & LeDoux, J. E. (1999). GABAergic antagonists block the inhibitory effects of serotonin in the lateral amygdala: A mechanism for modulation of sensory inputs related to fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 19, RC8.

Swanson, L. W., & Kohler, C. (1986). Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the rat. *Journal of Neuroscience*, 6, 3010 – 3023.

Swanson, L. W., & Petrovich, G. D. (1998). What is the amygdala? *Trends in Neurosciences*, 21, 323 – 331.

Terreberry, R. R., & Neafsey, E. J. (1983). Rat medial frontal cortex: A visceromotor region with a direct projection to the nucleus solitarius. *Brain Research*,

278, 245 -249.

Terreberry, R. R. , & Neafsey, E. J. (1987). The rat medial frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem. *Brain Research Bulletin*, 19, 639 -649.

Ulinski, P. S. (1977). Intrinsic organization of snake medial cortex: An electron microscopic and Golgi study. *Journal of Morphology*, 152, 247 -280.

Ulinski, P. S. (1990). The cerebral cortex of reptiles. In A. Peters & E. G. Jones (Eds.). *Cerebral cortex* (pp. 139 -215). New York: Plenum Press.

Ulinski, P. S. , & Peterson, E. (1981). Patterns of olfactory projections in the desert iguana, *Dipsosaurus dorsalis*. *Journal of Morphology*, 168, 189 -228.

van der Kooy, D. , McGinty, J. F. , Koda, L. Y. , Gerfen, C. R. , & Bloom, F. E. (1982). Visceral cortex: Direct connections from prefrontal cortex to the solitary nucleus in the rat. *Neuroscience Letters*, 33, 123 -127.

van Hoesen, G. W. (1982). The parahippocampal gyrus. *Trends in Neurosciences*, 5, 345 -350.

Vogt, B. A. , Rosene, D. L. , & Peters, A. (1981). Synaptic terminations of thalamic and callosal afferents in cingulate cortex of rat. *Journal of Comparative Neurology*, 201, 265 -283.

Wan, F. J. , & Swerdlow, N. R. (1997). The basolateral amygdala regulates sensorimotor gating of acoustic startle in the rat. *Neuroscience*, 76, 715 -724.

Ward, A. A. (1948). The cingular gyrus: Area 24. *Journal of Neurophysiology*, 11, 13 -23.

White, E. L. (1986). Termination of thalamic afferents in the cerebral cortex. In E. G. Jones & A. Peters (Eds.), *Cerebral cortex* (pp. 271 - 289). New York: Plenum Press.

Wise, S. P. , Fleshman, J. W. , Jr. , & Jones, E. G. (1979). Maturation of pyramidal cell form in relation to developing afferent and efferent connections of rat somatic sensory cortex. *Neuroscience*, 4, 1275 -1297.

Wise, S. P. , & Jones, E. G. (1978). Developmental studies of thalamocortical and commissural connections in the rat somatic sensory cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 178, 187 -208.

Wyss, J. M. , & Sripanidkulchai, K. (1984). The topography of the mesencephalic and pontine projections from the cingulate cortex of the rat. *Brain Research*,

293，1－15.

Yakovlev，P.，& Lecours，A.（1967）. The myelinogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski（Ed.），*Regional development of the brain early in life*（pp. 3－70）. Oxford，UK：Blackwell.

译 后 记

《人类行为、学习和脑发展：非典型发展》一书由Donna Coch、Geraldine Dawson、Kurt W. Fischer等主编。这些学者均有很深的学术造诣及丰富的研究阅历。本书可作为心理学、神经科学、神经病学、精神病学、特殊教育学等学科研究人员和临床医生的参考书。将本书译成中文介绍给我国读者，相信会对我国认知神经科学与学习领域的研究起到借鉴作用。

本书共有十三章，每一章都运用跨学科的研究方法来探讨非典型发展的各种问题，图文并茂，易于理解。本书对非典型人群的发展探讨得较为深入，研究者们从分子和遗传基础、神经结构和功能、行为表征、社会文化因素和情境等各个层面进行研究，着重阐述了能对社会等引起危害的心理疾病和精神疾病。多层面的科学分析和多角度的分析手段是贯穿全书的两大特色，这两大特色强调了我们在研究非典型发展时，应该运用多元化的研究方法，将各种证据进行融会，这具有很高的科研价值。总之，全书充分表明，通过多元化的研究方法，我们定能深入、全面地理解非典型发展的特定路径。

为了将这部优秀的著作介绍给我国的专业读者，北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室将本书纳入到“脑与学习科学新视野译丛”中。江苏省常州市第一人民医院脑科学研究中心的研究团队精心组织了该领域的专业研究者翻译此书。译者们在繁忙的工作和紧张的学习之余，倾注心血历经两年时间，得以完成这本优秀著作的翻译工作。相信本书将成为专业研究者、临床医生及实践应用者的良师益友。

主要翻译者负责章节如下：第一章，董选；第二章、第十章，任艳玲；第三章、第八章、前言、编辑简介和主要撰稿人，王苏弘；第四章，庞高峰；第五章，谢娜；第六章，谢娜、杨硕；第七章、索引，石旦；第九章，谢陶吟；第十一章，蔡婧；第十二章，杨志龙；第十三章，曹健。负责全文校对的主要

人员：董选、王苏弘、任艳玲、杨硕、王单单、高鹏。最后由董奇、周加仙审读全文并定稿。

在此，我们对所有参与翻译工作的成员为本书的翻译出版所付出的努力再次表示感谢！

江苏省常州市第一人民医院脑科学研究中心
董 选
2011 年 7 月于常州